

ANNÉE 1942

N°

211

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

POUTEAU (Serge-Louis-Georges)

Né le 15 Octobre 1913, à Paris

4 JUIL 1942

Présentée et soutenue publiquement le 19

LES AÉROSOLS MÉDICAMENTEUX

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1942

ANNÉE 1942

N°

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

POUTEAU (Serge-Louis-Georges)

Né le 15 Octobre 1913, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 19

LES AÉROSOLS MÉDICAMENTEUX

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1942

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale.....
 Chimie médicale.....
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générale....
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale.....
 Anatomie pathologique.....
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive.....
 Médecine légale.....
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.
 Pathologie expérimentale et comparée....
 Hydrologie thérapeutique et climatologie.

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies mentales et des ma-
 ladies de l'encéphale.....
 Clinique des maladies cutanées et syphi-
 litiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique.....
 Clinique chirurgicale infantile et ortho-
 pédie
 Clinique thérapeutique médicale.....
 Clinique oto-rhino-laryncologique.....
 Clinique thérapeutique chirurgicale.....
 Clinique propédeutique.....
 Clinique de la Tuberculose.....
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-
 dulte
 Clinique cardiologique
 Clinique de neuro-chirurgie
 Assistance Médico-Sociale.....

Professeurs sans chaire.....

ROUVIÈRE.
 LÉON BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI
 GASTINEL.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 N...
 QUÉNU.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 AUBERTIN.
 TANON.
 DUVOIR.
 LEVY-VALENSI.
 HENRI BENARD.
 CHIRAY.
 ABRAMI.
 TIESSINGER.
 HARVIER.
 PASTEUR-VALLERY-RADOT.

CATHALA.
 ROBERT DEBRÉ.
 LAIGNEL LAVASTINE.

GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 MONDOR.
 GOSSET.
 CADENAT.
 LENCERMANT.
 VELTER.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.
 PORTES.
 LEVY-SOLAL.
 MOCQUOT.

LEVEUF.
 LOEPER.
 LEMA TPE.
 BROCO.
 M. VILLARET.
 FROISIER.

MATHIEU.
 DONZELOT.
 CLOVIS VINCENT.
 N...
 DOGNON.
 GIROUD.
 HAZARD.
 JAYLE.
 JOANNON.
 OLIVIER.
 VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale..... BARIETY.
 Pathologie médicale BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANÇON JUSTIN.
 Bactériologie..... BONNET.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Pathologie médicale..... BROUET.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CACHERA.
 Anatomie CORDIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Urologie COUVELAIRE.
 Anatomie pathologique DELARUE..
 Pathologie médicale DELAY.
 Physique DESGREZ H.
 Médecine légale DESOILLE.
 Obstétrique DIGONNET.
 Physique DOGNON.
 Pathologie chirurgicale FEVRE.
 Pathologie chirurgicale.. FUNCK-BRENTANO
 Parasitologie GALLIARD.
 Pathologie médicale GARCIN.
 Anatomie pathologique .. Mlle GAUTHIER-VILLARS

MM.

Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 Obstétrique LACOMME
 Obstétrique LANTUEJOUL.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie médicale ... LENEGRE.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Pathologie médicale MARCHAL.
 Pathologie chirurgicale MENEGAUX.
 Pathologie médicale ... MOLLARET.
 Pathologie médicale MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale .. PATEL.
 Pathologie chirurgicale .. PETIT-DUTAILLIS.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Pathologie chirurgicale .. SENEQUE.
 Pathologie chirurgicale .. SICARD.
 Pathologie médicale SOULIE.
 Obstétrique SUREAU.
 Pathologie médicale TURPIN.
 Pathologie chirurgicale .. WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Physiologie CHAILLEY-BERT
 Obstétrique GUÉNIOT.
 Pathologie chirurgicale.. HEITZ-BOYER.
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.

MM.

Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Obstétrique VAUDESCAL.
 Médecine légale..... PIEDELIEVRE.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		de GAUDART	
CHEVALIER.		d'ALLAINES	
LAROCHE G.		MOULONGUET	
LIAN.		MOURE.	
MOREAU.			
SEZARY.			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale..
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie	DECHAUME.
Puériculture	N...

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Mort au Champ d'Honneur.

A MES PARENTS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARC TIFFENEAU

Doyen Honoraire de la Faculté de Médecine
Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine

*Qui grâce à sa bienveillante
protection m'a permis de ter-
miner heureusement mes études
médicales interrompues en 1^{re}
année.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de mon respectueux
attachement et de ma recon-
naissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT TIFFENEAU

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine

*Qui nous a conseillé cette
thèse et nous a obligeamment
communiqué les résultats de ses
travaux sur les aérosols.*

*Qu'il trouve ici mes remercie-
ments pour l'aide qu'il nous a
apportée au cours de l'élabora-
tion de ce travail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR AMEUILLE

Médecin de l'Hôpital Cochin

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAURER

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

A MONSIEUR LE DOCTEUR HAMAGIN

A MONSIEUR LE DOCTEUR DONACLU

Ex-Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin Directeur du Sanatorium des Etudiants

INTRODUCTION

Au cours des stages que nous avons effectués pendant nos études médicales dans divers services de voies respiratoires et de phthisiologie, nous avons eu souvent l'occasion de réfléchir aux méthodes de traitement qui, d'une façon générale, sont mis en œuvre dans les affections pulmonaires chroniques. Tous les traitements qui bénéficient d'une certaine activité sont surtout des thérapeutiques indirectes ayant pour but soit d'immobiliser le foyer d'infection en le soustrayant aux mouvements respiratoires pour en éviter l'extension (pneumothorax, phrénicectomie, thoracoplastie), soit de l'éliminer par une exérèse chirurgicale (pneumectomie, lobectomie), soit enfin de le drainer par voie externe (pneumotomie) ou interne (broncho-aspiration).

Quant au traitement médical il est resté le plus souvent exclusivement symptomatique et ne comporte pour le reste qu'un rôle purement passif, puisque c'est à l'organisme qu'il appartient de combattre et de circonscrire l'infection et de cicatriser ses lésions.

L'idéal thérapeutique serait de pouvoir apporter directement au sein même des lésions parenchymateuses des substances bactéricides spécifiques ou non d'une affection donnée. C'est ainsi que l'on a essayé dans les abcès du poulmon le lavage des cavités suppurantes par voie bronchoscopique, mais cette intervention est souvent mal supportée par le malade et ne semble pas avoir apporté d'améliorations satisfaisantes.

On conçoit toutefois que si l'on pouvait par la voie aérienne réaliser une imprégnation diffuse du parenchyme respiratoire par une substance chimiothérapique active, le traitement des infections pulmonaires chroniques aurait effectué un immense progrès.

Toutefois une telle conception pose une double condition ; c'est, d'une part, utiliser une substance bactéricide efficace, c'est, d'autre part, employer des techniques spéciales permettant d'apporter cette substance par la voie aérienne en évitant ainsi sa diffusion dans tout l'organisme.

En ce qui concerne la première de ces conditions nous étions il y a quelques années encore bien loin de pouvoir espérer ; les antiseptiques usuels se montraient parfaitement inefficaces dans les processus infectieux chroniques. Mais depuis la découverte des sulfamides de grands espoirs ont pu être fondés car ces substances antiseptiques ont apporté la démonstration éclatante de leur activité dans de nombreuses affections bactériennes. Il convient toutefois de remarquer qu'en ce qui concerne le traitement des

infections pulmonaires chroniques qui seul nous intéresse ici, la sulfamidothérapie n'a pas apporté de solutions thérapeutiques puisque, non seulement les affections dues au bacille de Koch mais encore les affections pulmonaires chroniques en général, ne sont pas influencées par ces antiseptiques soufrés. Mais l'essor que connaissent, à la faveur de cette découverte, les recherches chimiothérapiques peuvent laisser espérer que le jour n'est pas éloigné où le thérapeute pourra disposer de substances bactéricides d'efficacité polyvalente.

Par contre en ce qui concerne la seconde condition énoncée ci-dessus, il semble que les recherches récentes permettent d'envisager sans difficultés techniques appréciables l'introduction des médicaments dans l'arbre respiratoire par la voie aérienne. L'administration de substances médicamenteuses sous forme d'aérosols paraît en effet pouvoir entrer bientôt dans la pratique courante. Cette méthode offre le grand avantage de réaliser une imbibition des alvéoles pulmonaires par des microbrouillards médicamenteux amenant ainsi les substances curatives au contact même des lésions pulmonaires, et cela à une concentration élevée, sans que l'on ait à faire circuler la substance dans tout l'organisme, comme cela se passe dans l'administration par les voies parentérales ou digestives, ce qui implique une dilution de la substance active et son action nocive possible sur certains appareils.

Cette technique nous à paru d'un tel intérêt que

nous avons voulu lui consacrer le sujet de notre thèse dont le but sera de préciser l'état actuel de nos connaissances sur les aérosols médicamenteux.

Après un court historique de la méthode, nous étudierons successivement les divers appareils générateurs d'aérosols qui sont à notre disposition, les caractères physiques des aérosols, leur pénétration alvéolaire, les effets pharmacodynamiques de quelques aérosols médicamenteux et enfin l'application thérapeutique qu'on peut actuellement en attendre.

HISTORIQUE

L'administration des substances médicamenteuses par les voies respiratoires n'est pas une méthode récente. Son emploi remonte à une date assez reculée et l'on peut décrire trois périodes successives correspondant chacune à des progrès nouveaux.

I. — *Inhalation de vapeurs d'eaux minérales.*

Dans l'antiquité, les Grecs et surtout les Romains, qui se montrèrent de si grands réalisateurs en matière de thermalisme, furent les premiers, semble-t-il, à pratiquer l'inhalation des vapeurs provenant des sources thermales dont ils avaient reconnu les propriétés curatives et en particulier des vapeurs provenant des sources sulfureuses.

Ces méthodes ne furent jamais complètement abandonnées et, lorsque vers la fin du siècle dernier, le thermalisme commença de prendre un grand essor, l'inhalation des eaux minérales soit après leur vaporisation, soit de préférence après leur pulvérisation, fut appliquée au traitement des affections respira-

toires dans de nombreuses stations thermales telles que CAUTERETS, LUCHON, ENGHEN, CHALLES, ALLEVARD, ST-HONORÉ, LA BOURBOULE, LE MONT-DORE.

Il semble que ce soit à SALES GIRONS que revient le mérite d'avoir le premier attiré l'attention sur l'intérêt qui s'attache à l'administration pulmonaire des eaux minérales par inhalation après pulvérisation. Cet auteur utilisait un appareil à air comprimé produisant un fin brouillard ; il admettait sans apporter de preuves rigoureuses que les fines particules ainsi produites atteignaient les ramifications bronchiques.

La méthode proposée par SALES GIRONS fut très discutée et TROUSSEAU lui-même s'en fit le défenseur.

Il semble qu'aujourd'hui l'empirisme thermal a donné à cette thérapeutique une consécration formelle puisque, comme nous venons de le dire, toutes les stations thermales où l'on s'occupe du traitement des affections respiratoires, utilisent des techniques qui s'apparentent à celle jadis préconisée par SALES GIRONS.

II. — *Inhalation des principes médicamenteux en solutions ou en suspensions aqueuses grossièrement pulvérisées.*

Une deuxième période correspond à l'administration respiratoire non plus d'eaux minérales mais de principes médicamenteux très divers, les uns volatils et entraînés par la vapeur d'eau ; les autres fixes mais tenus en dissolution ou en suspension dans un véhicule aqueux grossièrement pulvérisé.

Ces applications thérapeutiques conduisirent à certaines indications très précises. Ce fut d'abord, notamment au cours du XIX^e siècle, le traitement des infections pulmonaires subaiguës et chroniques (bronchites, sclérose pulmonaire inflammatoire) par divers antiseptiques pulmonaires.

C'est seulement au début du XX^e siècle que notamment pour enrayer les crises aiguës des asthmatiques et améliorer l'état chronique des emphysemateux et des scléreux pulmonaires que l'on songea à recourir à divers agents sympatho-mimétiques récemment découverts, tels que l'adrénaline et surtout l'éphédrine.

Pour l'administration des diverses solutions ou suspensions médicamenteuses, on utilisait des appareils ne produisant qu'une pulvérisation grossière émettant des gouttelettes généralement trop volumineuses pour être capables d'émigrer assez loin dans les ramifications de l'arbre respiratoire. On utilisait tantôt de petits appareils portatifs individuels, dans lesquels l'air était comprimé au moyen d'une poire en caoutchouc, tantôt des appareils plus robustes dans lesquels on faisait bouillir de l'eau dont les vapeurs produisaient la pulvérisation des solutions médicamenteuses.

Les effets de ce traitement des infections pulmonaires et surtout de l'asthme par l'administration respiratoire semble avoir été très appréciés si l'on en juge par l'extension prise dans ces toutes dernières années par ces appareils. Ils ont été en effet très

répandus non seulement en France, mais encore à l'étranger, notamment en Allemagne et dans les pays Anglo-Saxons. Mais en raison du caractère grossier de la pulvérisation et des dimensions des gouttelettes émises, il n'est pas douteux que le problème de la pénétration des substances médicamenteuses jusqu'aux alvéoles pulmonaires ne pouvait pas avoir reçu par cette méthode de solution satisfaisante et l'ont dut s'orienter vers des voies nouvelles, celles comportant l'utilisation des aérosols.

III. — *Inhalation d'aérosols.*

La troisième période qui remonte à une vingtaine d'années correspond à l'utilisation non plus de pulvérisations grossières formées de gouttes épaisses, mais de brouillards d'une extrême ténuité qui ont été décrits par les divers auteurs qui les ont utilisés tantôt sous le nom de microbrouillards pour signifier les dimensions très restreintes de leurs particules, tantôt sous celui d'aérosols pour indiquer que les éléments constitutifs de ces brouillards sont d'une telle finesse qu'ils n'obéissent plus aux lois de la pesanteur et qu'ils demeurent comme en solution dans l'air ; il s'agit bien entendu d'une pseudo-solution qui ne manque pas de présenter certaines analogies avec les pseudo-solutions colloïdales. Sans doute l'emploi de ces aérosols n'a pas été envisagé tout d'abord dans des buts thérapeutiques. Les aérosols ont été étudiés au début, d'une part, par les biologistes et en parti-

culier par TRILLAT (77), pour étudier leur rôle comme transporteurs de microbes dans la dissémination des maladies, d'autre part, par les hygiénistes qui se sont proposés de lutter par des aérosols antiseptiques contre les aérosols microbiens et aussi par les chimistes dans leurs études sur les aérosols toxiques utilisés comme gaz de combat.

L'un des premiers problèmes qui se posèrent alors fut de savoir si grâce à l'extrême finesse de leurs particules ces aérosols atteignent les ultimes divisions bronchiques et pénètrent jusqu'aux alvéoles. Ce problème dont l'importance est capitale au point de vue de l'action pulmonaire locale ne put être abordé que par la méthode histologique notamment en recourant à des colorants et elle conduisit à des résultats probants du moins dans certaines conditions.

Quant au problème de la résorption des principes médicamenteux contenus dans les aérosols, son importance pratique est beaucoup moindre étant donné les autres voies de pénétration dont dispose le thérapeute. Néanmoins, quelque exceptionnelle que puisse être cette méthode des aérosols, elle méritait d'être étudiée avec soin afin de connaître le taux de pénétration par la voie pulmonaire. Ce sont ces problèmes dont nous allons exposer rapidement le développement en y joignant l'étude des réactions bronchiques secondaires à l'inhalation.

a) *Réalité et taux de la résorption des aérosols inhalés.*

L'étude des effets pharmacodynamiques des aéro-

sols a permis de résoudre ce problème. C'est d'abord sur l'action des aérosols d'adrénaline que se sont portées les recherches. EPHRAÏM puis WATADA (78) observent une augmentation de la tension artérielle chez les animaux auxquels ils ont fait inhaler des aérosols de solution d'adrénaline, GALGIANI, PROESCHER, DOCK, TAINTER (35) puis plus récemment DAUTREBANDE, PHILIPPOT, NOGARÈDE et CHARLIER (26) reprennent ces expériences et confirment l'effet hypertenseur de l'adrénaline administrée par voie pulmonaire.

Cependant ANTHONY (2), WEILL et MAGASSY (79) n'ont pas retrouvé sur l'animal ces effets hypertenseurs. Tout dernièrement Robert TIFFENEAU (73) a expliqué ces résultats contradictoires et indiqué quelles sont les conditions expérimentales permettant d'obtenir régulièrement un effet hypertenseur par inhalation d'aérosols d'adrénaline.

D'autres substances bronchomotrices ont été également étudiées par BINET (13), par BURSTEIN (13) ainsi que par DAUTREBANDE (19) ; ces auteurs font inhaler à leurs animaux d'expérience des substances bronchoconstrictrices telles que la carbamylcholine provoquant ainsi un spasme bronchique intense ; puis ils obtiennent la cessation de ce spasme avec des inhalations d'éphédrine, de benzédrine, d'atropine et divers autres bronchodilatateurs.

En dehors des substances bronchomotrices on a étudié d'autre part sous forme d'aérosols les produits les plus divers. Ce sont l'histamine, l'insuline, la

strychnine, les barbituriques, l'ouabaïne, la caféïne, la théobromine, l'iodure de potassium, la phénolsulfophtaléine, etc.

Il restait à savoir le taux de cette pénétration. C'est à ce problème que s'est attaché dernièrement R. TIFFENEAU (72). Cet auteur a pu montrer que ce taux de pénétration est très faible et qu'il ne dépasse généralement pas 10 %. Il convient d'ailleurs de remarquer comme l'avait déjà constaté HEUBNER (42) que 50 à 80 % de l'aérosol inhalé sont rejetés au cours de l'expiration.

b) Réalité de la pénétration des aérosols jusqu'aux alvéoles.

Les méthodes pharmacodynamiques telles qu'elles ont été exposées ci-dessus ne permettaient pas de démontrer la pénétration des aérosols jusqu'aux alvéoles car les poisons ainsi administrés pouvaient avoir été résorbés aux divers niveaux du tractus bronchique sans atteindre les alvéoles. Seul l'examen histologique des coupes d'alvéoles pulmonaires était capable d'apporter une solution définitive à ce problème en recourant à des aérosols contenant soit des substances colorantes (carmin, bleu de méthylène, etc.), soit des substances incolores (sels de Fe, etc.) mais susceptibles de donner des réactions colorées caractéristiques en présence de certains réactifs. DELAVILLE et BIANCANI (7), puis R. TIFFENEAU (72) sont ainsi parvenus à démontrer la réalité de la pénétration des aérosols jusqu'aux alvéoles alors que par

inhalation de solutions grossièrement pulvérisées les substances dissoutes n'atteignent même pas les fines ramifications bronchiques.

c) *Réactions bronchoalvéolaires secondaires à l'inhalation des aérosols.*

L'administration des médicaments par la voie pulmonaire apparaissant susceptible d'entrer dans la thérapeutique, divers auteurs se sont préoccupés de rechercher si les aérosols inhalés ne déterminent pas de réactions voire même de lésions de l'arbre pulmonaire. GALGIANI, PROESCHER, DOCK, TAINTER (35) constatent des lésions inflammatoires sur l'épithélium trachéobronchique de chats auxquels ils ont fait des inhalations répétées d'adrénaline.

TCHJEWSKI (70) attribue aux aérosols de charge négative une action bronchodilatatrice probablement irritative. Les dernières expériences de BIANCANI et DELAVILLE (9) au cours desquelles ces auteurs font inhaler aux animaux des dispersats de fer colloïdal et d'émulsions huileuses, montrent une tuméfaction d'ailleurs transitoire des cellules alvéolaires. Ces résultats ont été retrouvés par R. TIFFENEAU dans ses expériences sur la souris. En définitive, il semble que pour de faibles concentrations les réactions inflammatoires sont peu marquées et non durables.

d) *Applications thérapeutiques des aérosols.*

Les problèmes précédents ayant été éclaircis on a pu songer à utiliser les aérosols en thérapeutique.

L'administration des médicaments par la voie pulmonaire n'a eu jusqu'à présent que des applications restreintes. On utilise cette méthode dans les affections pulmonaires afin d'imprégner directement le parenchyme et obtenir une action directe locale et aussi dans le cas où l'on désire introduire une substance dans la circulation générale sans se servir de la voie veineuse.

Les affections pulmonaires qu'on a la possibilité de traiter par ce procédé sont en tout premier lieu l'asthme à l'aide de diverses solutions bronchodilatatrices, les scléroses bronchopulmonaires et enfin l'emphysème qui sont justiciables des mêmes substances médicamenteuses.

Dernièrement LEMAIRE, NITTI et COLLET (52) ont traité avec succès la pneumonie expérimentale de la souris par des aérosols solides de sulfamide.

Enfin la méthode des aérosols a été employée par KOURILSKY (47) qui, reprenant les travaux de GAUSLEN (36) et de HEUBNER, a ainsi introduit l'insuline chez le diabétique par la voie pulmonaire. Il a constaté que la dose d'insuline employée pour obtenir un égal abaissement de la glycémie est voisine de celle qu'il faudrait introduire par voie sous-cutanée. Toutefois il semble que l'on ne puisse pas par cette méthode éviter les pertes résultant de ce que, comme l'a constaté HEUBNER, 50 à 80 % de l'aérosol inhalé sont rejetés au cours de l'expiration, ce qui rend la méthode extrêmement onéreuse lorsqu'il s'agit d'une substance rare et coûteuse comme l'insuline.

CHAPITRE PREMIER

LES APPAREILS GENERATEURS D'AEROSOLS

Nous décrirons dans une première partie les appareils anciens qui sont des pulvérisateurs ne produisant que des dispersats grossiers et dans une deuxième partie les appareils modernes véritables producteurs d'aérosols.

I. — *Les pulvérisateurs.*

Le premier pulvérisateur employé dans un but thérapeutique fut créé au siècle dernier par SALES GIROUX (57). Il était constitué par une pompe aspirante et foulante qui projetait un fin jet d'eau minérale à travers un tamis de toile métallique. Le malade respirait un brouillard d'eau minérale constitué par de grosses gouttelettes qui se déposait probablement sur les fosses nasales et le pharynx et dont seule une infime partie pénétrait dans les voies pulmonaires inférieures. COLLINS (57) fabrique un pulvérisateur constitué également par une pompe aspi-

rante et foulante mais remplace le tamis de l'appareil précédent par un tambour où se brise le jet d'eau minérale ; l'appareil de COLLINS est pourvu en outre d'une lampe à alcool qui permet de maintenir la solution à une température voisine de celle du corps.

De nouveaux perfectionnements sont apportés par SIEGLE et JOAL dans la production des pulvérisations.

Le pulvérisateur de SIEGLE (57), l'inhalopulvérisateur de JOAL (57) fonctionnent à l'aide d'une chaudière envoyant un jet de vapeur sur l'extrémité supérieure d'un tube plongeant dans la solution à pulvériser. Le vide produit ainsi amène l'aspiration du liquide que le jet de vapeur pulvérise.

RICHARDSON (57) utilise un appareil dans lequel l'air comprimé fourni par la compression manuelle d'une poire en caoutchouc joue le rôle qu'avait la vapeur d'eau dans les appareils de SIEGLE et JOAL. MATHIEU (57) construit un appareil perfectionné pour la pratique du humage. Cet appareil est destiné à diviser dans une chambre métallique de l'eau minérale qui pénètre par aspiration dans les voies respiratoires. Une chambre métallique sphéroconique est remplie de liquide médicamenteux : ce liquide est aspiré à l'aide d'une pompe à levier et projeté en poussière dans la même chambre qui porte une embouchure en porcelaine où le patient applique ses lèvres et aspire ou hume l'air chargé d'eau vaporisée. Une lampe à alcool est adaptée à l'appareil permettant de porter le liquide à une température voulue.

Tous ces pulvérisateurs étaient destinés à l'inhalation d'eau minérale pulvérisée et les auteurs recommandaient aux patients de respirer par la bouche en se plaçant à 2 ou 3 cm. du point de pulvérisation. La respiration devait être régulière et d'après MANDL les inhalations devaient ressembler à un baillement. Les séances duraient de 15 à 20 minutes.

HEUBNER (42) et GANSLEN (36) en Allemagne utilisent pour le traitement des crises d'asthme un appareil du type voisin de celui de RICHARDSON.

Le spécifique LANCELOT en France, le mélange de TURKER en Angleterre sont pulvérisés au moyen d'appareils à poire dans les narines du malade et donnent des résultats nettement favorables dans la sédation des crises d'asthme. Les mêmes appareils sont employés par JOLTRAIN et ROBERT pour administrer, toujours dans le traitement de l'asthme, un mélange d'éphédrine, de datura, de teinture de belladone avec comme vecteur, de l'eau du Mont-Dore additionnée d'une petite quantité de glycérine.

Les stations thermales ont à l'heure actuelle perfectionné les pulvérisations et utilisent des appareils fonctionnant soit à la vapeur d'eau, du type LUCAS-CHAMPIONNIÈRE, soit à l'air comprimé. Mais ces appareils n'ont qu'un faible rendement. RICHARDS (62) présente alors un modèle d'appareil alimenté soit par un moteur à air comprimé soit par une bouteille d'oxygène. Il est réglé pour un débit de 4 à 7 litres par minutes, de telle sorte qu'un cm³ de la solution est dispersé en 3 à 10 minutes. Le malade introduit

l'orifice de pulvérisation dans son pharynx et respire lentement. Cet instrument constitue déjà un progrès sur les précédents en ce sens qu'il évite au malade la fatigue, que peut provoquer la compression manuelle répétée d'une poire en caoutchouc, et que, malgré la pénétration assez précaire des dispersats obtenus, il fournit des microbrouillards plus ténus que ceux engendrés par les appareils précédents.

Mais l'aérosol fabriqué par l'appareil de RICHARDS manque encore d'homogénéité : des particules fines y voisinent avec de grosses gouttes mouillantes prêtes à se déposer sur le premier obstacle rencontré à savoir le pharynx ou le larynx. Aussi les appareils modernes ont-ils eu pour premier but de faire une sélection parmi les éléments du microbrouillard et de ne laisser passer que les éléments les plus fins.

II. — *Les appareils producteurs d'aérosols.*

Parmi ces appareils nous décrirons d'abord celui de BIANCANI et DELAVILLE (10). Cet appareil est essentiellement constitué d'un dispositif spécial qui se compose d'un générateur, d'un compresseur destiné à envoyer de l'air sous pression et d'un réservoir en caoutchouc destiné à recueillir les microbrouillards. Le générateur est lui-même constitué d'un gicleur et d'une cheminée de pulvérisation. Le gicleur comprend un tube central pour l'arrivée de l'air et un tube périphérique pour l'arrivée de la solution à pulvériser.

La cheminée de pulvérisation est composée d'une série de chicanes à plateaux. Gicleur et cheminée sont ajustés l'un dans l'autre par un système de rodage. La solution à pulvériser est introduite dans un récipient gradué jusqu'à 5 cm³, situé à la base du générateur autour de la partie inférieure du gicleur et au-dessous du joint.

Si l'on doit opérer avec de faibles quantités de produit comme dans l'insulinothérapie, la solution est introduite dans le récipient au moyen d'un petit entonnoir branché verticalement sur la tubulure que porte celui-ci.

Si l'on doit employer de grandes quantités de liquide afin d'obtenir des pulvérisations continues ou à répétition fréquente on relie la tubulure d'accès latéral à un système à niveau constant et l'appareil aura ainsi un débit illimité.

Un robinet permet d'utiliser soit l'une, soit l'autre de ces voies d'introduction. La pulvérisation qui s'opère dans le générateur donne naissance à des particules chargées électriquement et dont la charge varie avec la nature des parois du générateur.

Tous les éléments sont fabriqués en pyrex permettant leur stérilisation. Toutes les pièces sont amovibles permettant un démontage partiel ou total suivant les besoins, en cours de séance. Il est facile, par exemple, après avoir arrêté l'appareil, de changer de gicleur et d'y substituer un des six gicleurs dont est muni l'appareil et dont chacun peut contenir un médicament différent.

Au générateur est annexé un compresseur qui est capable d'envoyer de l'air dans le générateur à une pression maxima de 2 kg. avec une chambre de compression, une soupape de sécurité, une vanne de réglage, un manomètre et un filtre.

Les microbrouillards issus du générateur peuvent selon les besoins, ou bien se répandre directement à l'extérieur, ou bien pénétrer dans un réservoir en caoutchouc de 15 litres lequel est relié à un masque permettant l'inhalation d'une quantité déterminée de microbrouillards.

Il existe un type portatif de cet appareil fonctionnant au moyen soit d'un groupe moto-compresseur, soit d'une bouteille à air comprimé ; un type clinique muni d'une minuterie contrôlant la durée du traitement et d'un interrupteur à mercure arrêtant automatiquement le gonflement du sac dès que celui-ci est rempli ; une lampe témoin s'allume dès qu'il est vide.

DAUTREBANDE, PAULISSOT, NOGARÈDE, CHARLIER (21) ont effectué leurs essais pharmacodynamiques à l'aide de l'appareil suivant : la solution est dispersée au moyen d'un système comprenant une pompe développant de 2 à 4 kgs de pression et un système d'hélice brise-jet et des filtres. L'air comprimé fourni par le compresseur entraîne le liquide à diviser sur des palettes rotatives qui projettent et dispersent la substance dont, par un jeu de huit filtres superposés en chicanes, seules les particules devenues aérosols pénètrent dans l'atmosphère où elles échappent à

l'action de la pesanteur et sont mobilisées par le moindre mouvement.

BÉCART (4) a présenté un appareil expérimenté dans le service des poudres. Les caractéristiques essentielles de ce pulvérisateur sont les suivantes : le liquide à pulvériser est contenu dans un récipient formant la partie inférieure de l'appareil. Un arbre vertical, entraîné par un petit moteur électrique supporte une série de disques auxquels il communique son mouvement de rotation. Ces disques disperseurs de liquide ont des diamètres qui vont en croissant de haut en bas de l'axe, et, face à leur périphérie, sont disposées des surfaces de choc destinées à assurer une pulvérisation progressive de la masse liquide.

L'appareil mis en rotation, le liquide tend à quitter le récipient inférieur, remonte sur le plateau supérieur, d'où la force centrifuge le projette sur les surfaces de choc. En d'autres termes le liquide est soumis à un brassage énergique qui l'anime d'un mouvement tourbillonnaire puis il subit par éclatement de ses gouttelettes violemment lancées contre les surfaces de choc, une division progressivement poussée jusqu'à ses extrêmes limites, grâce à l'échelonnement des disques de différents diamètres.

Le brouillard obtenu est entraîné dans l'atmosphère au moyen d'un courant gazeux qui traverse l'appareil en dehors de la chambre de pulvérisation et n'aspire que les particules suffisamment divisées. Quelques dispositifs particuliers sont annexés à l'appareil.

Les dimensions et les formes données tant aux disques qu'aux surfaces de choc assurant cette condition nécessaire qui est la dispersion poussée et totale du liquide, le liquide non pulvérisé ainsi que celui qui l'est insuffisamment retombent automatiquement dans le récipient inférieur ; un dispositif spécial permet l'aspiration complète du liquide du récipient. Ces deux précautions assurent une alimentation aussi régulière que possible de l'élément aspirateur.

La disposition étagée des disques et des surfaces de choc est la garantie d'une homogénéité parfaite du brouillard obtenu, le mouvement tumultueux du liquide combiné avec l'action des chocs répétés, produit une émulsion complète rigoureusement homogène et instantanée de mélanges réalisés à partir de liquides non miscibles, qui se trouvent ainsi pulvérisés en proportion constante des différentes substances constituant le mélange.

Enfin le courant gazeux d'entraînement du brouillard dans l'atmosphère ambiante sélectionne les particules, entraînant seulement celles qui sont divisées et les répartit avec une grande rapidité dans l'enceinte extérieure. En fait seules sont appelées à constituer l'ultra dispersion répandue dans l'espace environnant, les particules les plus fines, absolument invisibles à l'œil nu et d'un ordre de grandeur approchant le micron.

Il existe des types d'appareils de puissances différentes. Les appareils les plus puissants procédant par aspiration d'air neuf en même temps que par souf-

flage de l'air préparé, sont arrivés à créer dans l'atmosphère d'une salle un mouvement tourbillonnaire favorable à la répartition de l'aérosol en même temps qu'ils assurent un contact intime par voie de succession entre chaque unité de volume de l'atmosphère ambiante et chaque élément du liquide médicamenteux fournissant la substance de dispersion. D'où leur utilité dans l'assainissement et l'antiseptie de l'air et des surfaces. Des appareils moins puissants peuvent être utilisés pour l'inhalation de médicaments.

TCHEJEVSKY (70) fidèle à sa théorie des aérosols a construit un électropulvérisateur. Celui-ci est formé d'une ampoule de verre qui contient la solution à pulvériser, la partie inférieure de cette ampoule se termine par un tube capillaire qui laisse tomber goutte à goutte le liquide, lequel est pulvérisé par un courant d'air dirigé sur la partie inférieure libre du tube capillaire.

L'extrémité supérieure de l'ampoule est pourvue d'une électrode alimentée par la haute tension. La charge électrique des aérosols obtenus est mesurée par un appareil adéquat fixé sur l'électro pulvérisateur.

L'appareil de Robert TIFFENEAU (72) peut être décrit de la façon suivante : il se compose de deux cuves étanches ; l'une dans laquelle la solution médicamenteuse est dispersée par un pulvérisateur à air comprimé alors que dans l'autre se trouvent entraînées les particules les plus fines de la phase

dispersée. Celle-ci comprend en effet d'une part des gouttelettes qui très fines retombent dans le fond de la cuve où elles rejoignent le liquide à pulvériser et d'autre part un fin brouillard ; ce dernier entraîné par le courant d'air comprimé qui alimente le pulvérisateur, traverse une canalisation qui s'ouvre à la partie supérieure de la cuve et pénètre dans la 2^e cuve à la partie supérieure de laquelle est branchée une canalisation aboutissant à un masque étanche muni d'une soupape expiratoire. Par ce masque le sujet inhale le brouillard qui a été entraîné dans la cuve d'utilisation tandis que l'air expiré est rejeté au dehors par la soupape expiratoire du masque. Afin qu'il ne règne dans la cuve d'utilisation ni surpression ni dépression qui pourrait conditionner une différence de débit entre le débit respiratoire et celui de l'air comprimé, une double soupape est disposée sur la 2^e cuve. Si le débit de l'air comprimé, c'est-à-dire du brouillard médicamenteux est supérieur au débit inspiratoire, une des soupapes élimine le gaz surpressé. Si au contraire le débit du brouillard est inférieur au débit inspiratoire, l'autre soupape permet l'arrivée d'air extérieur et fait disparaître la dépression régnant dans la cuve. Pour éviter qu'intervienne le jeu de ces soupapes, ce qui entraîne soit une perte, soit une dilution de la substance médicamenteuse, l'air comprimé est fourni à un débit de 8 litres par minute, débit qui correspond sensiblement au volume de l'air respiré en une minute.

En outre pour éviter la dilution consécutive à l'in-

introduction d'air extérieur il existe un dispositif permettant l'accumulation du brouillard médicamenteux éliminé de l'enceinte d'utilisation. Ce brouillard est en quelque sorte mis en réserve et sera aspiré de nouveau dans la cuve d'utilisation dès qu'il régnera une dépression dans cette dernière.

De toute façon il sort de la cuve d'utilisation un brouillard médicamenteux très ténu, très stable et dont la teneur en substances médicamenteuses est toujours identique pour un débit constant d'air comprimé. Connaissant la quantité de substance contenue dans un litre de gaz respiré on peut calculer la quantité de médicament inhalé, soit approximativement en admettant que le volume d'air respiré dans l'unité de temps est constant d'un individu à un autre, soit rigoureusement en enregistrant avec un débit-mètre la quantité d'air respiré. Voici quelques précisions de détail : « La cuve de pulvérisation en cuivre étamé est composée de deux parties : la partie inférieure en forme d'entonnoir comporte un pulvérisateur ainsi que les canalisations pour l'arrivée de l'air comprimé et pour l'introduction de la solution à pulvériser ; la partie supérieure est une grande cuve de 45 cm. de haut et d'un volume de 11 litres. Les dimensions de cette cuve ont été choisies de manière à correspondre approximativement aux dimensions du jet de pulvérisation à l'air libre obtenu (avec le pulvérisateur adopté) pour un débit d'air comprimé de 8 litres par minute sous une pression de 2 k par cm². Une cuve de plus petit volume

ne permet pas la formation d'un brouillard aussi fin et aussi abondant. A ce dernier point de vue, l'auteur a constaté qu'avec une cuve de 3 litres la teneur du brouillard en solution pulvérisée est de 50 % inférieure à celle obtenue en utilisant une cuve de 11 litres. Les parties inférieure et supérieure de la cuve de pulvérisation sont réunies par une jointure étanche.

La 2^e cuve dite d'utilisation reliée à la précédente par un tube de caoutchouc de forte section est construit en rhodoïd transparent ; sa capacité est de 8 litres. En somme cet appareil apporte une arme nouvelle non seulement en produisant un brouillard médicamenteux d'une grande ténuité susceptible d'être résorbé par les voies respiratoires mais encore en permettant de doser avec précision les médicaments ainsi introduits par la voie pulmonaire.

En effet un débit de 8 litres par minute d'air comprimé agissant sur une solution de bleu de méthylène à 1 % donne par l'intermédiaire de cet appareil un aérosol renfermant 3 mg. par litre de solution et cela d'une façon constante. Ce débit permettant d'administrer chez un sujet ayant un débit respiratoire voisin de 8 litres à la minute $8 \times 0,3 : 2$ cg,4 de solution semble suffisant pour l'usage thérapeutique.

CHAPITRE II

CARACTERES PHYSIQUES DES AEROSOLS

On peut considérer les aérosols comme des suspensions dans un gaz de particules solides ou liquides d'une ténuité extrême. La très grande finesse des éléments qui les constituent leur confère une grande stabilité et une mobilité qui permet leur entraînement par les courants gazeux les plus faibles.

Voici la définition qu'en donne BÉCART (1) : « les aérosols consistent en particules solides ou liquides répandues en fumée ou en brouillards invisibles dans les conditions ordinaires de température, de pression, de degré hygrométrique et d'éclairage et placés dans un état physique tel qu'il s'oppose à leur agglutination et les empêche de se déposer sur les parois où elles auraient tendance à se rassembler si leur ténuité corpusculaire était moindre ».

Les principaux caractères physiques des aérosols paraissent donc être la très grande finesse des parti-

cules et la forte stabilité de la suspension. Mais les aérosols ont d'autres propriétés qui permettent de les définir d'une manière plus parfaite.

Nous les préciserons maintenant.

I. — *Nature colloïdale.*

Les aérosols rentrent dans le cadre des systèmes colloïdaux. Les colloïdes sont des suspensions de corpuscules très ténus, solides ou liquides, dans un liquide et les aérosols sont des suspensions de très fines particules solides ou liquides dans l'air. Le mot aérosol souligne cette analogie de constitution ; on entend en effet par aérosol une pseudo-solution ou sol d'un corps dans l'air (et par extension dans un gaz) ; les colloïdes étant des pseudo-solutions d'un corps dans un liquide.

Les aérosols sont donc composés de deux phases, l'une dispersante, l'autre dispersée. La phase dispersante est toujours gazeuse ; le gaz suspenseur est le plus souvent l'air, parfois l'oxygène ou de l'air suroxygéné.

La phase dispersée par contre est variable. Elle peut être solide, c'est le cas des aérosols naturels formés par des suspensions de poussières microscopiques parmi lesquels les aérosols de charbon ou de silice, les aérosols microbiens et des aérosols artificiels thérapeutiques de substances insolubles. Elle peut être liquide ; c'est le plus souvent sous cette forme que sont préparés les aérosols thérapeutiques.

II. — *Stabilité.*

C'est le caractère essentiel des aérosols. Malgré que BÉCART (4) soutienne que cette stabilité est due au dynamisme moléculaire propre des particules, dynamisme que leur donnerait leur extrême division, nous croyons que cette propriété est due à la nature colloïdale des aérosols, et, que par conséquent les particules obéissent, ainsi que les micelles colloïdales, à la même loi de STOCKES qui donne pour la vitesse de chute des particules, la valeur suivante :

$$v = \frac{4 \text{ ag } (p-p')}{9 \mu} \quad a \text{ étant le rayon des particules, } p \text{ la}$$

densité de l'émulsion, p' la densité de l'air, μ le coefficient de viscosité, g l'accélération de la pesanteur.

Nous voyons, d'après cette formule que la vitesse de chute est proportionnelle au diamètre $2a$ des particules. La finesse des particules a donc bien une action sur la stabilité des aérosols.

D'autre part, comme dans tout système colloïdal, les éléments se trouvent posséder une charge électrique de même signe. Aussi nous croyons ainsi que le soutiennent BIANCANI et DELAVILLE (9), que cette charge électrique, qui soumet ces particules à une répulsion mutuelle, est un des facteurs de stabilité des aérosols. Quoiqu'il en soit cette stabilité est remarquable puisque D'AUTREBANDE obtient avec son appareil des microbrouillards qui, malgré un brassage constant au moyen de ventilateurs en chambre close, possèdent une densité qui est égale au bout

d'une heure à 50 % de son maximum d'intensité. R. TIFFENEAU (72) a décrit un appareil produisant des aérosols dont les particules sont très peu influencées par la pesanteur et qui, une heure après leur formation, contiennent encore plus de 30 % de la quantité de solution qu'elles renfermaient au début.

III. — *Faibles dimensions des particules.*

Le diamètre des particules est très variable, il oscille entre un micron et 1/100 de micron. Diverses méthodes ont été utilisées pour évaluer ce diamètre.

BIANCANI et DELAVILLE (9) se servent du phénomène de la diffusion de la lumière dans les milieux troubles et étudient l'intensité de cette lumière diffusée, sa composition spectrale, son état de polarisation. HOUGHTON dans le même but a tracé à l'aide d'une cellule photoélectrique les courbes de transmission en fonction de la longueur d'ondes. KULB a fait des travaux sur la transparence spectrale de quelques brouillards artificiels d'opacité différente produits dans une pièce de 7 mètres de long. MOUTON se base sur les contrastes lumineux en relation avec la brillance des gouttelettes.

BIANCANI et DELAVILLE (9) obtiennent avec leur appareil, des aérosols dont les éléments sont de l'ordre de 0,2 à 0,3 micron ; les brouillards de KULB contenaient des particules de 1 à 2 microns. POKIOWSKI a étudié des dispersats dont les gouttelettes avaient un diamètre moyen de 2 à 3 microns.

Mais tous ces chiffres ne représentent qu'une valeur moyenne car ainsi que nous l'avons vu un aérosol contient des éléments de dimensions très inégales, aussi R. TIFFENEAU propose-t-il de représenter un aérosol au point de vue de la grosseur de ses particules non par un chiffre mais par une courbe en portant en abscisses le nombre des particules et en ordonnées leur diamètre.

IV. — *Charge électrique des particules.*

Nous venons de voir le rôle essentiel que joue la charge électrique des particules pour assurer la stabilité des aérosols. La charge des éléments en suspension serait acquise selon BIANCANI et DELAVILLE (9) par le frottement ainsi que par le choc des molécules liquides contre les molécules gazeuses et contre les parois de l'appareil ; ainsi selon ces auteurs la charge des particules peut varier sensiblement suivant la nature des parois du générateur. Aussi TCHEJEWSKI (70) emploie-t-il un pulvérisateur électrostatique auquel est adapté un appareil permettant de contrôler la charge des éléments de ses aérosols. Il est probable que plus la charge est élevée plus grande est la force de répulsion des gouttelettes entre elles et plus grande la stabilité.

La charge des particules peut être positive ou négative suivant la composition chimique de la solution employée. Pour TCHEJEWSKI le sens de la charge aurait un grand intérêt thérapeutique ; ainsi seuls

les aérosions de charge négative auraient une action efficace sur les crises d'asthme.

V. — *Eléments constitutifs des aérosols.*

Les éléments constituant l'aérosol sont formés d'ions lourds et d'ions légers. L'accord n'est pas fait entre les auteurs sur la pénétration de ces divers ions jusqu'aux alvéoles pulmonaires. YANITSKY conclut de ses expériences que les ions légers sont entièrement résorbés par les voies respiratoires supérieures et ne peuvent gagner les extrémités des ramifications bronchiques. Seuls les ions lourds pénétreraient facilement jusqu'aux alvéoles pulmonaires.

VASSILIEV et TCHJEWSKY déduisent de leur méthode électro-effluviale que les ions légers peuvent atteindre les terminaisons ultimes. DOGNON et PIFFAULT démontrent que dans les conditions habituelles d'un organisme relié au sol, aucun ion gazeux ne vient franchir l'orifice des voies respiratoires. Si toutefois l'organisme est isolé du sol il n'est pas impossible qu'un très-petit nombre d'ions pénètrent jusqu'au poumon. D'après eux, seuls les ions lourds parviendraient jusqu'au parenchyme pulmonaire.

Voyons maintenant quelles sont les propriétés physiques des aérosols permettant de les différencier aisément des dispersats grossiers. Ce sont l'invisibilité, le caractère non mouillant des microbrouillards, la propriété qu'ils ont de traverser les liquides sans se désintégrer et leur extrême mobilité.

La dimension si minime des particules permet de comprendre que les microbrouillards soient difficilement visibles à l'œil nu et que, pour distinguer le fin brouillard qui sort du masque de l'appareil, il soit nécessaire de le regarder à jour frisant ou sur un fond noir. Leur extrême stabilité explique le pouvoir curieux qu'ont les suspensions aérolíquides de ne pas mouiller les objets que l'on interpose sur leur trajet ; une paire de lunettes ne se recouvre pas de buée et une feuille de papier exposée à un brouillard de solution de bleu de méthylène doit rester blanche et sèche. Les aérosols pénètrent dans l'eau et en ressortent à la manière d'un gaz sans rien perdre de leur intégrité, même si la substance est soluble dans l'eau. BIANCANI et DELAVILLE font barbotter une solution de chlorure de sodium à 10 % transformée en aérosol à travers une solution aqueuse de nitrate d'argent. Ce brouillard traverse le soluté argentique à la façon d'un gaz insoluble, il en ressort nettement visible, la presque totalité des particules le formant n'ayant pas été retenue par la solution de nitrate d'argent ; par ailleurs en remarquant dans celle-ci une très faible opalescence due à la formation de traces de chlorure d'argent, il semble que la combinaison du chlore du chlorure de sodium et de l'argent du nitrate, ne se fasse qu'en infime proportion.

Les aérosols sont très mobiles, participant à tous les mouvements du fluide qui leur sert de support et suivant les courants aériens qui les entraînent, pénètrent avec eux dans toutes les cavités et à toutes

les profondeurs atteintes par ceux-ci. Cette mobilité leur permettra d'arriver au contact des alvéoles pulmonaire ; c'est là le but de la méthode d'inhalation des aérosols médicamenteux.

CHAPITRE III

REALITE DE LA PENETRATION DES AEROSOLS DANS LES ALVEOLES PULMONAIRES ET DU PASSAGE DE LEURS CONSTITUANTS DANS LA CIRCULATION

1. *Preuves de la pénétration des aérosols dans les alvéoles pulmonaires.*

Depuis longtemps les anatomopathologistes ont constaté que les poumons de nombreux sujets présentent des taches noires d'anthracose. Cet aspect résulte de la fixation dans le parenchyme pulmonaire de particules microscopiques de charbon. Il est évident que celles-ci sont parvenues dans le poumon en empruntant la voie aérienne.

Dans une maladie professionnelle d'actualité, la silicose qui atteint certaines catégories de mineurs, on a constaté l'envahissement progressif du poumon par des grains microscopiques de silice disposés dans les alvéoles.

Ces deux exemples de l'antracose et de la silicose montrent que des particules de très petites dimensions, répondant à la définition des aérosols, sont susceptibles de pénétrer dans l'arbre respiratoire et d'atteindre les alvéoles pulmonaires.

TRILLAT (77) a montré que des aérosols microbiens doués d'activité pathogène peuvent pénétrer par les voies respiratoires jusqu'aux alvéoles.

A ces arguments cliniques et épidémiologiques nous joindrons les preuves tirées de l'expérimentation.

Dès le milieu du siècle dernier, SALES GIRONS (50 bis) parvint à montrer qu'après l'inhalation chez le lapin d'une solution au 1/100 de perchlorure de fer pulvérisé cette substance se retrouve dans la trachée et même dans les bronches ; il décèle la présence de perchlorure de fer au moyen d'un pinceau imbibé de ferrocyanure de potassium avec lequel il enduit l'épithélium trachéo-bronchique obtenant ainsi une coloration bleu de Prusse de ferrocyanure de fer. Mais quelques années plus tard, R. BRIAN (57) reprenant les expériences de SALES GIRONS sur le chien et le cheval, ne parvient pas à confirmer les constatations effectuées par ce dernier auteur sur le lapin. BRIAN explique ce fait en faisant remarquer que dans l'expérience sur le lapin, la proximité de la glotte de cet animal de l'orifice buccal peut amener les gouttelettes déposées sur le pharynx à tomber dans la trachée par le seul effet de la pesanteur.

DEMARQUAY (57) toujours au siècle dernier, constate chez une malade trachéotomisée que l'inhalation d'une

solution de tannin pulvérisée permet le passage de cette substance dans la trachée. En introduisant un papier de perchlorure de fer par l'orifice de trachéotomie il constate en effet que ce papier se colore en noir.

Pus récemment SPOTO (66) pulvérise une solution physiologique de bleu de méthylène à 0,25 % et fait inhaler le brouillard obtenu à un chien ; il constate que la totalité de la substance colorante se dépose sur le pharynx. Toutefois le même auteur observe que des pulvérisations d'huile iodée chez l'animal, amènent la visibilité radiologique des grosses bronches, et que le soudan III transformé en microbrouillard se dépose, comme on le voit à l'autopsie sur les petites bronches et même par plaques sur les alvéoles.

De ces diverses expériences SPOTO conclut que l'on doit évaluer à 3 % le taux de pénétration pulmonaire des substances pulvérisées en général. RUBOV reprenant les expériences sur le lapin trouve des chiffres encore inférieurs. SPOTO constate en outre la variabilité de la quantité de substances pénétrant dans les alvéoles malgré des conditions expérimentales toujours semblables. De plus les régions pulmonaires qui sont les plus chargées en substance pulvérisée ne sont pas les mêmes à chaque expérience. Il semble toutefois que dans l'ensemble le hile pulmonaire soit la région la plus richement imprégnée. De toute façon la position de l'animal n'aurait aucune influence sur cette localisation.

BIANCANI et DELAVILLE (7) effectuant leurs travaux

sur les cobayes et les lapins font la preuve histologique de la pénétration alvéolaire des médicaments inhalés sous forme d'aérosols. Il convient de remarquer que les microbrouillards utilisés par ces auteurs sont beaucoup plus ténus que ceux employés par SPOTO qui se contentait, semble-t-il, d'une pulvérisation grossière.

Ils utilisent le fer colloïdal des laboratoires CLIN nommé Electromartiol qui titre 1g de Fer par litre. Le contenu d'une ampoule de 5 cc d'Electromartiol est amené à l'état de brouillard dont on fait inhaler une partie à un lapin porteur d'un masque respiratoire. Puis on sacrifie l'animal. Après fixation du poumon par le formol à 10 % et après congélation, des coupes sont pratiquées sur lesquelles le fer est recherché par formation de bleu de Prusse (à l'aide du ferrocyanure de K). On a pratiqué en outre une surcoloration à l'hématéine acide ; la présence du fer a été constaté dans les cellules à phagocytes. Il est ainsi démontré qu'il est possible de faire pénétrer jusqu'aux alvéoles les substances dispersées à l'état de brouillard.

Dans une autre étude ces auteurs font inhaler à des cobayes, placés sous une cloche de 5 litres, un brouillard contenant des émulsions huileuses pulvérisées. La présence des gouttelettes d'huile a également été décelée par le Soudan dans les coupes de tissu pulmonaire.

On pourrait citer aussi les expériences de CORDIER, LALSE, de POLICARD (59), qui, par la pulvérisation

d'aérosols solides de silice qu'ils ont fait inhaler à des cobayes pendant des mois, ont observé des lésions nodulaires de silicose, envahissant le parenchyme pulmonaire de ces animaux.

Après avoir vu que les aérosols arrivent jusqu'au contact des alvéoles et s'y fixent, il nous reste à démontrer que les substances médicamenteuses sont capables de traverser celles-ci pour gagner les capillaires pulmonaires et de là la circulation générale.

2. Preuve de la pénétration sanguine, transalvéolaire des substances inhalées sous forme d'aérosols.

BIANCANI et DELAVILLE (7) dans une deuxième série d'expériences pulvérisent une solution d'iodure de potassium à 10 %. L'animal est soumis à l'inhalation du microbrouillard pendant 10 minutes puis placé dans une cage permettant de recueillir les urines de 24 h. L'iode a été recherché dans la totalité des urines par déplacement par le perchlorure de fer et en extrayant par le chloroforme. La réaction a été positive.

Cette expérience met en évidence la possibilité de faire absorber des substances médicamenteuses par la voie pulmonaire.

Les mêmes auteurs ont poursuivi leurs expériences chez l'homme en faisant inhaler à des diabétiques un brouillard d'insuline. Ils ont trouvé un abaissement du taux du sucre sanguin égal à celui que l'on obtient en administrant l'insuline par la voie sous-cutanée (47).

Robert TIFFENEAU (73) a fait avec le bleu de méthylène, l'adrénaline et le salicylate de sodium diverses expériences comportant pour les deux dernières le dosage de la substance résorbée.

Après l'inhalation chez l'homme pendant 20 minutes d'un aérosol contenant 0,03 mg. de bleu de méthylène par litre, on constate facilement le passage du bleu dans les urines, après un certain temps.

Pour l'adrénaline, ainsi que nous le reverrons, plus en détail dans le chapitre suivant, après l'inhalation chez le chien d'un aérosol préparé avec une solution à 1 % on observe en quelques minutes une élévation de la pression artérielle comparable à celle qu'entraîne la perfusion intraveineuse lente et continue de cette substance.

Enfin en ce qui concerne le salicylate de sodium, le passage dans le sang et les urines a pu être constaté et même mesuré après l'inhalation d'un aérosol à 1 mg. par litre. Le dosage est fait par la méthode colorimétrique après acidulation et après extraction à l'éther. Chez un chien de 7 kg dont le débit respiratoire est de 1 L 5 par minute on a prolongé l'inhalation lente pendant 2 h. ce qui correspond à 0 g. 18 de salicylate inhalé. Le dosage dans le sang à la fin de l'expérience montre un taux de 25 mg. pour 1.000.

Chez un autre chien pesant 3 kg 800 et dont le débit respiratoire est de 1 L 5 l'inhalation d'un aérosol contenant 0,6 mg par litre a été poursuivie pendant 1 h. Au total 54 mg de salicylate ont été inhalés. Il a été trouvé 30 mg par litre de sang.

Enfin dans une 3^e expérience, effectuée sur un chien de 4 kg 200 présentant un débit respiratoire de 2 litres par minute, plusieurs prélèvements sanguins furent faits après 15, 30 et 45 minutes d'inhalation, puis un dernier 30 minutes après la cessation de celle-ci. L'aérosol inhalé renfermait 1,8 mg de salicylate par litre. Les taux suivants ont été trouvés dans un litre de sang : 10 mg après 15 minutes d'inhalation, 17 mg après 30 minutes, 24 mg après 45 minutes. Enfin dans le dernier prélèvement effectué 30 minutes après la fin de l'inhalation le taux du salicylate n'est déjà plus que de 13 mg par litre.

Donc la teneur du sang en salicylate dans cette expérience s'accroît progressivement au cours de l'inhalation puis, comme on pouvait s'y attendre, diminue rapidement dès que l'inhalation est suspendue.

CHAPITRE IV

ACTION PHARMACODYNAMIQUE DE QUELQUES AEROSOLS MEDICAMENTEUX

Nous relaterons dans ce chapitre les diverses recherches entreprises en vue d'étudier les effets pharmacodynamiques de substances médicamenteuses très diverses, administrées par la voie pulmonaire. Nous examinerons surtout les sympathomimétiques qui ont le plus suscité de travaux non seulement à cause de la netteté de leurs effets hypertenseurs, mais pour leurs applications éventuelles au traitement de l'asthme.

I. — SYMPATHOMIMÉTIQUES

I. *Adrénaline.*

Pour dissoudre et stabiliser l'adrénaline on a recours habituellement à l'acide chlorhydrique ou encore à l'acide benzoïque. HEUBNER (43) ajoute 20 % de glycérine à la solution d'adrénaline. L'anhydride

sulfureux et ses sels sont contre-indiqués car ils sont suffocants et modifient la ventilation pulmonaire.

Après inhalation d'une solution d'adrénaline pulvérisée, EPHRAÏM (31) a observé l'élévation de la tension artérielle chez le chien mais non chez l'homme. WATADA (78) qui a fait inhaler pendant 15 minutes chez le chien un aérosol d'adrénaline obtient régulièrement une accélération du pouls alors que l'élévation de la tension artérielle est inconstante et ne s'observe que vers la fin de l'inhalation, pour faire place dans quelques cas et vers la 10^e minute à une chute de la tension.

Les expériences de pulvérisation effectuées sur le chat par GALGIANI, PROESCHER, DOCK et TAINTER (35) avec une solution de 1 % ont permis également de constater une augmentation de la pression ; les quantités d'adrénaline nécessaires pour obtenir une même élévation de tension par inhalation étaient plus faibles que par injection sous-cutanée.

DAUTREBANDE, PHILIPPOT, NÔGARÈDE et CHARLIER (23) confirment l'action hypertensive des inhalations de solutions d'adrénaline chez le chien. D'après leurs essais, l'élévation de pression se maintient en plateau pendant toute la durée de l'inhalation.

Les travaux de SETO (65) sur le lapin apportent des résultats analogues et cet auteur remarque que l'ascension de la courbe de pression artérielle est plus lente et plus modérée que celle obtenue par l'introduction d'adrénaline par voie intraveineuse, par contre elle est plus rapide que celle obtenue par voie sous-cutanée.

HEUBNER (43) dans les essais effectués sur lui-même n'a obtenu de résultat positif qu'avec une solution à 1 p. 200 ; la pression artérielle s'est élevée en 10 minutes de 16-12 à 17,5-12,5. Quelques auteurs opérant sur divers animaux ont par contre, obtenu des résultats négatifs notamment WEISS et MAGASTY (79) et ANTHONY (2) ; toutefois ce dernier a constaté dans plusieurs cas une augmentation de la glycémie ce qui laisse supposer qu'une partie de l'adrénaline a bien traversé l'alvéole pulmonaire.

Ces quelques discordances ont conduit Robert TIFFENEAU (73) à reprendre l'étude de cette question et à préciser les conditions nécessaires à l'obtention des effets hypertenseurs. Il emploie une solution d'adrénaline à 1 % stabilisée par de l'acide benzoïque à saturation. Le microbrouillard fourni par son appareil renferme 3 mg de solution d'adrénaline par litre soit 30 γ d'adrénaline, il est inhalé par un chien à l'aide du masque à soupape expiratoire ou d'une canule trachéale. Les résultats s'avèrent inconstants ; l'élévation de tension tantôt se manifeste, tantôt est nulle et même dans certains cas elle est remplacée par une chute de tension artérielle qui atteint parfois 0,5 à 1 cm de mercure et qui persiste pendant toute la durée de l'inhalation. R. TIFFENEAU explique ce dernier phénomène par l'effet vasodilatateur des faibles doses d'adrénaline.

Plusieurs séries d'expériences ont montré que pour obtenir une élévation de tension il fallait réunir les conditions suivantes : 1°) utiliser un chien sensible à

l'adrénaline chez lequel l'injection intraveineuse de 0,04 cm³ d'une solution à 1/10.000 doit provoquer une augmentation de tension au moins égale à 4 cm. de mercure, ou encore sensibiliser préalablement l'animal par l'injection de cocaïne (0,2 mg. par kg.) ou d'atropine.

2°) utiliser des solutions d'adrénaline concentrées au moins au 1/200 parfois 2/100.

3°) s'assurer du bon état pulmonaire du chien. Ses deux poumons doivent respirer à une fréquence et à une amplitude normale. Ces conditions réalisées, R. TIFFENEAU a trouvé chaque fois une hypertension se produisant rapidement une à deux minutes après le début de l'inhalation. Cet effet hypertenseur est parfois précédé d'une hypotension légère passagère de 0,5 à 1 cm. de mercure. Puis l'élévation se poursuit progressivement et atteint son maximum. (1 à 3 cm. de mercure parfois jusqu'à 4 ou 5 cm.) de la 6^e à la 8^e minute.

Si l'inhalation est prolongée un certain temps on constate que le maintien de l'hypertension dépend du taux que celle-ci a atteint.

Si l'hypertension est modérée (1 à 2 cm. de mercure) la pression, après avoir atteint son taux maximum, demeure en plateau permanent. Si au contraire l'hypertension est forte (3 à 4 cm.) la pression après être demeurée en plateau pendant 3 à 4 minutes, s'abaisse progressivement malgré la continuation de l'inhalation. Cette baisse est d'autant plus nette que l'élévation de pression a été plus importante, elle peut être de 1,5 à 2 cm.

R. TIFFENEAU explique ce phénomène soit par une diminution progressive de la résorption pulmonaire, soit par un phénomène d'adaptation analogue à celui qui se produit au cours des perfusions continues et qui a été signalé par M. TIFFENEAU et SCHEINER. L'arrêt de l'inhalation entraîne une baisse assez rapide en 1 à 3 minutes de la pression artérielle, une légère hypotension transitoire précède souvent le retour à la pression normale.

L'hypertension obtenue par la voie pulmonaire est moins brusque et plus durable que par perfusion intraveineuse continue. En effet dans ce cas l'ascension est rapide, atteint son maximum en 1 à 2 minutes, après le début de la perfusion, ne s'y maintient que 2 à 3 minutes et la baisse s'amorce après 4 ou 5 minutes alors que par inhalation la baisse ne commence qu'à la 10^e ou 12^e minute.

2°) *Ephedrine.*

ANTHONY (2) n'obtient aucun effet sur la pression artérielle de l'homme après l'inhalation de solutions d'éphédrine. Aussi cet auteur estime-t-il que les effets de l'éphédrine administrée par la voie respiratoire ne sont que des effets locaux et qu'il n'y a pas d'action générale sur la circulation.

L. BINET (13) a précisé dans ses recherches les effets locaux de l'inhalation de solutions éphédrinées. Il signale que l'administration d'un aérosol d'éphédrine est susceptible de faire cesser le spasme bronchique

provoqué par la carbamine-choline. DAUTREBANDE (19, 20) administre par la voie pulmonaire de faibles doses d'une solution à 5 % d'éphédrine (c'est-à-dire des doses telles qu'elles ne sont pas suivies de la résorption intra-artérielle transpulmonaire d'une quantité importante de la drogue inhalée), il constate une action locale exclusive de cet aérosol qui se manifeste par l'apparition rapide, et la persistance pendant plus de deux heures des phénomènes suivants : diminution de la ventilation pulmonaire et ralentissement du rythme respiratoire avec accroissement du volume de chaque respiration. Augmentation du CO^2 de l'air expiré avec diminution du CO^2 alvéolaire et augmentation de O^2 alvéolaire.

Ces variations de l'oxygène et du gaz carbonique alvéolaire traduisent une diminution de l'espace nuisible de la respiration et sont interprétées par l'auteur comme résultant de l'augmentation du calibre des canalisations sous-bronchiques (infundibulum et atrium) ou bien à l'ouverture, sous l'influence de cette médication de territoires qui dans les conditions habituelles de la respiration au repos ne correspondent pas à l'acte respiratoire normal. L'éphédrine aurait donc une action bronchique dilatatrice et une action sous-bronchique.

3^o) *Benzédrine.*

Les expériences de DAUTREBANDE (24) sur le chien montrent qu'à faibles doses les aérosols de benzé-

drine ont la même action pulmonaire que l'éphédrine. A des doses plus fortes la benzédrine pulvérisée et inhalée par le chien chloralosé, déclanche une bradycardie sinocarotidienne réflexe provoquée par vasoconstriction. Il constate en outre une augmentation de la diurèse, du volume rénal, celles-ci étant de plus longue durée que quand la benzédrine est employée par voie intraveineuse.

4°) *Phénylaminopropane.*

DAUTREBANDE (19) a expérimenté cette substance chez l'homme. Deux sujets sont mis au repos dans des conditions stables de température, d'hygrométrie et de ventilation. La tension artérielle et le débit respiratoire sont relevés régulièrement. Il leur fait inhaler une solution à 5 % de phénylaminopropane pendant 45 minutes.

On note une augmentation de la maxima tandis que la tension minima reste constante, la ventilation pulmonaire augmente parallèlement. Ce phénomène persiste un certain temps après la fin de l'inhalation et lentement la tension maxima et le débit respiratoire reviennent à leurs chiffres normaux.

II. — PARASYMPATHOMIMÉTIQUES ET PARASYMPATHOLYTIQUES

1°) *Carbamylcholine.*

DAUTREBANDE (19) provoque avec un microbrouillard d'une solution à 1/100 de chlorhydrate de

carbamylcholine une asphyxie telle chez l'animal qu'il constate une hypertension de défense alors que la même substance introduite par voie veineuse entraîne des hypotensions de 8 à 6 cm. de mercure.

2°) *Atropine.*

WATADA (78) détermine de la tachycardie chez l'animal par l'inhalation d'aérosols d'atropine tandis que les aérosols de pilocarpine provoquent de la salivation. BINET (13) a fait l'expérience suivante :

Chez un chien de 8 kg. 600 un spasme paraissant totalement empêcher la respiration a été obtenu par injection intraveineuse de carbamylcholine. A ce moment la projection dans la trachée d'un brouillard préparé avec une solution contenant 2 mg. de sulfate d'atropine par cm³ a amené en une minute un relâchement bronchique qui dépasse dès la première minute le calibre primitif. L'inhalation étant maintenue, des doses *cent fois supérieures* de carbamylcholine se montrèrent incapables de faire réapparaître la broncho-constriction.

3°) *Histamine.*

L'histamine inhalée provoque de l'hypotension artérielle (DAUTREBANDE) (15).

III. — AUTRES SUBSTANCES

1°) *Insuline.*

HEUBNER, de JONCH et LAQUEUR (43) ont utilisé la voie pulmonaire en 1924 pour introduire l'insuline

dans l'organisme. GANSSLEN (36) a traité des diabétiques par inhalation d'aérosols insuliniques. Il administre 30 à 50 unités suivant le cas. Ayant pris la précaution de faire une prise de sang 1/2 h. avant le commencement de l'inhalation sur le sujet à jeun, il effectue des dosages de 1/2 h. en 1/2 h. et s'aperçoit que la glycémie passe de 2,54 à 1,77 puis de 1,87 à 1,48 et de 2,11 à 1,50, de 1,88 à 1,25. Cet auteur pense que ce mode d'introduction se rapproche mieux du mode physiologique de la sécrétion pancréatique que ne le font les injections discontinues. KOURILSKY, BIANCĂNI et DELAVILLE (47) ont effectué des inhalations d'insuline chez des diabétiques. Une quantité connue d'insuline est recueillie à l'état de micro-brouillard dans des sacs en caoutchouc. L'inhalation se faisait à l'aide d'un masque à soupapes branché sur le sac. Les titrages de glycérine effectués aussitôt avant et 1 h. 1/2 après ont donné des résultats tels que les suivants : 2,98 à 2,60 après inhalation de 10 unités ; 2,29-2,06 après inhalation de 10 unités ; 4,01 à 2,88 après inhalation de 15 unités.

Des dosages comparatifs ont été faits chez d'autres sujets dans les mêmes délais avant et après injection sous-cutanée d'une même qualité d'insuline. KOURILSKY en conclut que par cette méthode la pénétration transalvéolaire de l'insuline est certaine et que l'hypoglycémie obtenue est comparable à celle produite par la même dose d'insuline administrée par la voie sous-cutanée.

2^a) Sulfamides.

LEMAIRE, NITTI et COTTET (52) ont traité la pneumonie expérimentale de la souris par un brouillard de paraaminophénylsulfamide dispersé à l'état solide, ce corps étant malheureusement trop peu soluble dans l'eau ou dans des solvants non toxiques. Ils emploient une poudre très fine de 1162 F dont les éléments ont un diamètre de 0,5 à 4 μ . Un courant d'air disperse la poudre qui traverse une série de tubes en chicanes. Il en sort une sorte de fumée ou de nuage qui est capable de traverser plusieurs centimètres d'eau sans être modifié. Cet aérosol est d'une stabilité relative ; déjà 20 minutes après l'arrêt de la soufflerie il ne reste plus que des traces. Les souris anesthésiées à l'éther sont inoculées par voie nasale en déposant sur la muqueuse une goutte de culture de pneumocoques de NEUFELD groupe 1, âgée de 22 h sur bouillon sérum au 1/10. Les animaux sont placés 3 heures par jour pendant 5 jours sous une cloche dans laquelle circule le nuage de sulfamide. Sur 9 souris traitées il y a 2 survivantes, 2 sont mortes le 3^e jour, 1 le 5^e, 2 le 6^e et une le 7^e. Les souris témoins sont toutes mortes dès le 3^e jour. Dans le poumon des souris traitées et ayant succombé on trouve des lésions d'alvéolite parcellaire, une faible infiltration leucocytaire et l'absence d'abcès miliaires alors que ceux-ci étaient visibles chez les souris non traitées. Une survivante sacrifiée le 8^e jour a montré une légère alvéolite avec épaissement de septa et seulement à la corticalité. Cependant on trouve

d'assez nombreux pneumocoques colorables dans les septas et dans les vaisseaux. Il semblerait donc que l'inhalation n'apporte pas d'avantage sur l'ingestion. Cependant les aérosols de 1162 F sont efficaces dans la pneumonie expérimentale de la souris et, fait important, le dosage montre que la concentration du poumon en sulfamide a été constamment supérieure à la concentration du foie, pendant toute la durée de l'inhalation.

3°) *Strychnine.*

WATADA (78) est parvenu à provoquer chez le chien des convulsions en faisant inhaler un micro-brouillard de strychnine.

DAUTREBANDE, PHILIPPOT, NOGARÈDE et CHARLIER (23) font inhaler à un chien anesthésié à la chloralosane un brouillard très dispersé d'une solution de sulfate de strychnine à 1 %. Ils virent alors apparaître très rapidement des phénomènes convulsifs d'abord provoqués puis spontanés lorsque l'inhalation est plus longtemps poursuivie.

4°) *Barbituriques.*

a) *Véronal.* Dans la dernière expérience ci-dessus DAUTREBANDE constate que quand le stade convulsif est atteint il suffit de remplacer l'aérosol de strychnine par un dispersat d'une solution de véronal sodique pour voir les convulsions spontanées se calmer et les convulsions provoquées ne plus se produire.

Il en conclut que cette technique, assurant le maintien dans le sang et les cellules d'une concentration donnée de produits actifs, permet d'envisager le traitement par brouillards thérapeutiques des intoxications par strychnine et par barbituriques.

b) *Luminal, Evipan*. Chez l'homme un brouillard de luminal sodique ou d'évipan sodique en solution à 1,2 ou 5 % détermine rapidement une élévation de CO_2 alvéolaire que l'auteur explique par une dépression du centre respiratoire permettant par le ralentissement de la ventilation pulmonaire profonde, une accumulation de CO_2 libre dans le sang et les alvéoles.

5°) *Ouabaïne et strophantus*.

La pénétration pulmonaire de l'ouabaïne a été prouvée par DAUTREBANDE et ses collaborateurs. WATADA (78) a étudié l'effet de la strophantine administrée par cette voie, sur l'électrocardiogramme ; il constate la diminution de l'onde T et fait remarquer que les modifications électrocardiographiques sont comparables à celles observées après injection intraveineuse de cette substance.

6°) *Iodure de potassium*.

L'iodeure de potassium inhalé en solution à 10 % pendant 30 minutes pénètre dans la circulation sanguine puis passe dans les urines comme l'ont montré BIANCANI et DELAVILLE (6) sur le chien.

7°) *Théobromine et caféine.*

DAUTREBANDE et ses collaborateurs ont constaté que l'inhalation d'un aérosol obtenu avec une solution de benzoate de caféine à 5 % entraîne rapidement une accélération cardiaque, une augmentation du volume du rein et un accroissement de la diurèse. Les mêmes résultats ont été obtenus avec la diurétine (théobrominate et salicylate de sodium) et la théobromine. Ces effets sont comparables à ceux qu'entraîne l'injection intraveineuse de ces substances .

8°) *Phénolsulfonephthaléine.*

L'administration respiratoire de cette substance a été étudiée par WATADA. La phénolsulfonephthaléine est rapidement résorbée par l'épithélium pulmonaire; cette résorption est accrue par la pilocarpine et l'acétylcholine ; elle est inhibée par l'atropine et le camphre. La morphine ne modifie pas cette résorption.

9°) *Chlorures de calcium et d'ammonium.*

DAUTREBANDE (18) a constaté que l'inhalation d'un brouillard de chlorure de calcium ou d'ammonium entraîne une acidose non gazeuse traduite par une élévation de CO^2 alvéolaire suivie d'une baisse secondaire. -

10°) *Moranyl.*

LELIÈVRE (50) dans sa thèse cite des essais effectués

en vue du traitement de la trypanosomiase expérimentale de la souris. Un aérosol d'une solution de moranyl à 0,75 mg par 25 g. de poids d'animal inhalé par ces animaux arrête en 3 h. l'évolution de la maladie sans que l'on constate de récurrence.

CHAPITRE V

EVALUATION DU TAUX DE LA PENETRATION SANGUINE DES AEROSOLS MEDICAMENTEUX

Nous avons vu dans les chapitres précédents que la preuve de la traversée de la membrane alvéolaire avait été établie à la fois par des coupes histologiques montrant la présence de substances médicamenteuses au sein des cellules alvéolaires, par des dosages chimiques décelant ces substances dans le sang puis dans les urines et enfin par la constatation des effets pharmacodynamiques généraux qu'entraîne la présence des agents médicamenteux dans la circulation générale.

Cependant si l'on veut envisager l'emploi pratique des aérosols en thérapeutique transpulmonaire il est indispensable non seulement de pouvoir apprécier la teneur de l'aérosol en principes médicamenteux ainsi que la quantité d'aérosol inhalée mais encore de connaître la proportion de substance qui passe

dans le sang pour une quantité donnée de médicament inhalé.

La quantité de substance inhalée dans l'unité de temps peut être aisément calculée : elle correspond au produit du débit respiratoire du sujet en litres de gaz par la quantité de solution médicamenteuse contenue dans un litre d'aérosol. Pour connaître le débit respiratoire du sujet on peut, soit admettre approximativement qu'il est de 8 litres par minute, soit le préciser à l'aide d'un débit-mètre placé sur le circuit de l'air inspiré ou expiré par le patient.

Quant à la teneur du microbrouillard en solution médicamenteuse, un dosage chimique en donnera une fois pour toutes la valeur, celle-ci étant toujours identique avec un même appareil ayant un débit et une pression d'air comprimé constants.

Pour connaître le taux de la pénétration sanguine R. Tiffeneau a utilisé d'une part des méthodes pharmacodynamiques, d'autre part des méthodes chimiques.

I. — *Méthodes pharmacodynamiques.*

Afin d'effectuer le dosage pharmacodynamique l'auteur compare les effets hypertenseurs de l'adrénaline administré au chien par inhalation à ceux observés par injection intraveineuse lente et continue chez le même animal.

A cet effet il convient d'abord d'établir la quantité d'adrénaline inhalée dans l'unité de temps. L'aérosol

de solution d'adrénaline à 1/100 utilisé par cet auteur contient 30 γ par litre d'adrénaline ; le volume respiratoire de l'animal varie de 1 à 2 litres par minute chez le chien chloralosé. La quantité d'adrénaline inhalée est donnée par le produit de ces deux valeurs.

Puis après avoir mesuré l'élévation de pression obtenue par l'inhalation continue du microbrouillard on recherche chez le même animal par tâtonnements successifs quel doit être le taux d'une solution d'adrénaline injectée en perfusion intraveineuse continue pour déterminer une élévation de pression comparable.

Le rapport entre la quantité d'adrénaline ainsi déterminée et celle qui a été inhalée pendant le même temps représente le taux de pénétration transpulmonaire.

R. TIFFENEAU a constaté que l'inhalation de 60 γ d'adrénaline par minute détermine une hypertension identique à celle qu'entraîne l'injection intraveineuse continue d'une solution d'adrénaline contenant 3 γ par cc, cette perfusion se faisant au rythme d'un cc. par minute. On peut donc dire que sur 60 γ d'adrénaline 3 γ passent dans le sang. Il y aurait ainsi 5 % de la quantité d'adrénaline inhalée qui traverserait la membrane alvéolaire et pénétrerait dans la circulation générale. Dans des recherches ultérieures le rendement ayant pu être amélioré, l'auteur a constaté que le taux de pénétration peut atteindre 10 et même 20 % mais il n'a jamais pu obtenir un taux supérieur à 20 %.

Ceci est dû au fait, comme le fait remarquer HEUBNER (42), que 50 à 80 % de la substance inhalée est rejetée lors de l'expiration. En outre une certaine quantité d'adrénaline est détruite ou rendue moins active du fait de sa fine dispersion dans l'air. L'auteur a contrôlé ce fait en comparant l'action hypertensive d'une solution d'adrénaline fraîche et d'une solution recueillie après avoir été pulvérisée. Dans ce dernier cas la solution est environ de 20 à 30 % moins active qu'une solution fraîche.

II. — *Méthodes chimiques* (1).

Elle consiste à faire inhaler un aérosol de salicylate de sodium et à doser cette substance dans les humeurs. Il est en effet acquis qu'après inhalation d'un aérosol de salicylate de sodium cette substance se retrouve dans le sang et dans les urines, le salicylate étant toujours très rapidement et en quasi-totalité éliminé par les urines.

Il paraît donc possible connaissant la quantité de salicylate administrée par voie respiratoire de préciser la proportion de ce médicament qui a pu pénétrer dans la circulation générale en recherchant la teneur des urines en salicylate de sodium.

Malheureusement cette méthode présente deux inconvénients techniques. En premier lieu il n'est pas

(1) Les recherches mentionnées ici n'ont pas encore été publiées. Les résultats ci-dessous rapportés m'ont été obligeamment communiqués par M. Robert Tiffeneau.

toujours facile de recueillir avec précision la quantité totale d'urines émises par le chien. En second lieu il n'est pas impossible qu'une quantité assez importante de salicylate de sodium déposée sur les muqueuses bucco-pharyngées et bronchiques soit absorbée après un certain temps sans qu'il y ait eu passage à travers la membrane alvéolaire.

Aussi R. TIFFENEAU utilise une technique identique à celle employée pour le dosage du taux de pénétration des aérosols d'adrénaline.

Dans un premier temps l'animal inhale une certaine quantité connue d'un aérosol de salicylate de sodium. Un dosage du salicylate dans le sang est effectué quelques minutes après la fin de l'inhalation.

Puis sur le même animal on recherche, dans les jours suivants par tâtonnements successifs, quelle est la quantité nécessaire de salicylate administrée en injection intraveineuse continue pendant un laps de temps égal à la durée de l'inhalation, pour obtenir une concentration sanguine de salicylate identique à celle obtenue par la voie aérienne. Le rapport de la quantité inhalée à la quantité injectée représente le taux de pénétration.

Voici le protocole d'une de ces expériences :

Chien de 5 kg 300. — On emploie une solution de salicylate de sodium à 50 %. Il y a 3 mg de solution par litre d'aérosol. Le débit respiratoire de l'animal chloralosé est de 2 litres par minutes. L'inhalation dure 30 minutes. La quantité de salicylate de sodium inhalée est donc de

$$3 \text{ mg} \times \frac{50}{100} \times 2 \times 30 = 90 \text{ mg}$$

Un dosage dans le sang est pratiqué aussitôt après la fin de l'inhalation. Il y a 21 mg de salicylate par litre de sang. Les jours suivants on effectue des perfusions intraveineuses continues pendant 30 minutes, au rythme d'1 cc par minute, de solution de salicylate de sodium de concentrations différentes.

Un dosage du salicylate dans le sang est à nouveau pratiqué après perfusion. On a constaté que pour obtenir un taux de 21 mg 0/00 il fallait avoir recours à une solution renfermant 0,56 mg par cc soit 17 mg pour l'ensemble de la perfusion.

Le rapport entre la quantité inhalée 90 mg et la quantité injectée 17 mg correspond au taux de pénétration soit 18,8 %.

Dans l'ensemble R. TIFFENEAU a constaté que le taux de pénétration des aérosols de salicylate de sodium est sensiblement supérieur à celui obtenu pour les aérosols d'adrénaline.

Le taux de pénétration à travers la membrane alvéolaire est sujet à d'importantes variations et on peut prévoir que de nombreux facteurs interviennent pour modifier la perméabilité alvéolaire. Ce sont ces facteurs que nous allons envisager maintenant.

1. *Influence de l'état physique du microbrouillard sur la pénétration transalvéolaire.*

Il est probable que les caractères physiques de

l'aérosol jouent un rôle, au moment où celui-ci se trouve dans l'enceinte alvéolaire, pour conditionner le passage de la solution médicamenteuse à travers la membrane alvéolaire. Parmi ces caractères physiques le plus important est sans doute la taille des particules en suspension, car il n'est pas douteux que le degré de dispersion de l'aérosol puisse influencer la fixation des molécules liquidiennes sur la paroi alvéolaire : condition indispensable de la traversée. En effet de même que la taille des particules en suspension influe sur la traversée des voies respiratoires supérieures puis sur celle des bronches, de même il est vraisemblable qu'elle influe sur le phénomène de la fixation alvéolaire.

Lorsque nous serons en mesure de faire varier aisément et avec précision les caractères physiques des aérosols inhalés et en particulier la taille des particules liquidiennes, il sera intéressant d'étudier dans quelle mesure ces variations modifient l'aptitude à la migration transalvéolaire des solutions médicamenteuses pulvérisées.

2. — *Influence de l'état de la membrane alvéolaire.*

L'état de la membrane alvéolaire est certainement un facteur essentiel à considérer dans la pénétration transalvéolaire des aérosols. Sans envisager les altérations pathologiques dont certaines sont sans doute susceptibles d'entraver ce passage et dont il faudra tenir compte lorsque cette thérapeutique par les aérosols sera appliquée aux affections pulmonaires, il

convient toutefois de souligner le rôle probable des modifications cellulaires alvéolaires, secondaires aux inhalations d'aérosols.

Nous verrons que l'inhalation d'un aérosol est susceptible de déterminer des modifications alvéolaires à type d'œdème et de gonflement cellulaire. Il n'est pas douteux que ce facteur en modifiant la perméabilité de la membrane alvéolaire puisse intervenir dans le processus de résorption des substances médicamenteuses par la voie transpulmonaire.

3. — *Influence de la substance médicamenteuse inhalée.*

Nous ne pouvons, à l'heure actuelle, affirmer que, toutes choses étant égales du point de vue des caractères physiques de l'aérosol et de l'état de la membrane alvéolaire, chacune des substances chimiques est résorbée de façon identique par l'alvéole pulmonaire. Ceci suppose donc qu'avant de décider l'emploi d'un médicament par la voie transpulmonaire il conviendra d'étudier pour cette substance définie, les modalités de sa résorption alvéolaire.

CHAPITRE VI

LES REACTIONS BRONCHOPULMONAIRES ET GENERALES SECONDAIRES A L'INHALATION DES AÉROSOLS MEDICAMENTEUX

La principale objection que peut soulever l'inhalation pulmonaire de solutions médicamenteuses pulvérisées réside dans la susceptibilité que risque de présenter l'épithélium broncho-alvéolaire à l'égard des particules aérolíquides inhalées. L'inhalation d'un aérosol médicamenteux peut en effet déterminer des réactions broncho-alvéolaires et même des réactions générales dont il convient de préciser la nature et l'intensité.

Il ne semble pas que ces réactions soient dues à l'enrichissement de l'air en particules liquidiennes mais bien à la nature des substances dissoutes et à leurs propriétés pharmacodynamiques. Il est établi en effet qu'un aérosol d'eau distillée ou de sérum physiologique ne détermine aucune perturbation

bronchopulmonaire appréciable en dehors, peut-être, d'un léger œdème des cellules alvéolaires.

Par contre de nombreuses substances semblent susceptibles de déterminer des réactions bronchopulmonaires soit qu'il s'agisse d'une simple réaction irritative, soit surtout qu'il s'agisse d'une véritable action pharmacodynamique. C'est ainsi que divers agents médicamenteux qui exercent, lorsqu'ils sont administrés par toute autre voie que la voie respiratoire, des effets pharmacodynamiques sur l'appareil bronchopulmonaire voient ces effets se renforcer lorsqu'ils sont introduits directement dans la voie respiratoire.

Dans ces conditions en effet deux facteurs viennent accroître leur activité sur l'arbre bronchopulmonaire. Ce sont d'une part leur fine dispersion et d'autre part la forte concentration des solutions pulvérisées.

1. — *En ce qui concerne leur fine dispersion*, les recherches poursuivies sur les gaz de combat ont montré que l'effet caustique des irritants pulmonaires était en raison directe de la finesse de leur dispersion dans l'atmosphère. Cette constatation s'applique probablement aussi aux effets de solutions médicamenteuses inhalées.

2. — *Il convient aussi de tenir compte de la concentration* des solutions employées sous forme d'aérosols. En effet en raison de la grande dilution de l'aérosol dans l'air on est obligé pour obtenir des effets thérapeutiques suffisants d'employer des solutions médicamenteuses fortement concentrées. Ainsi un

effet hypertenseur peut être obtenu chez le chien par l'injection intraveineuse continue d'une solution d'adrénaline à 1/100.000, solution qui se trouve à nouveau diluée dans la masse sanguine avant de parvenir au poumon. Pour obtenir le même effet d'hypertension par la voie pulmonaire il faut disperser une solution à 1 % soit mille fois plus concentrée ; en outre, cette solution ne subira aucune dilution ultérieure et se déposera directement sous forme de fines gouttelettes sur les alvéoles pulmonaires et les bronches.

Nous étudierons donc l'action locale bronchique puis alvéolaire des aérosols, enfin leurs effets réflexes ou secondaires notamment sur la respiration et la pression.

1. — *Les réactions bronchiques.*

On sait que certaines substances lorsqu'elles sont injectées dans l'organisme sont susceptibles d'exercer un spasme de la musculature bronchique. De même nombre de substances présentant une certaine causticité peuvent déterminer lorsqu'elles sont inhalées des effets identiques. Elles agissent soit directement sur l'épithélium bronchique, soit indirectement par un mécanisme réflexe en irritant les voies respiratoires supérieures.

GALGANI, PROESCHER, DOCK, TAINTER (35) ont remarqué chez le chat à la suite d'inhalations répétées d'aérosol d'adrénaline à 1 % une irritation de la

muqueuse trachéale avec desquamation et altérations cellulaires de type inflammatoire. Ils ont observé des lésions analogues à l'autopsie d'un tuberculeux traité 48 h. avant la mort par des inhalations d'adrénaline. Ces auteurs estiment donc qu'il convient d'être prudent dans l'emploi de ces inhalations.

BINET et BURSTEIN (13) ont montré que l'excitation nasale par des vapeurs d'ammoniaque détermine une bronchoconstriction réflexe qui disparaît si l'on sectionne les nerfs pneumogastriques.

Ils ont démontré en outre que les vapeurs ammoniacales ont également une action directe bronchoconstrictive sur la muqueuse bronchique. Ces auteurs ont pu déterminer un effet broncho-constricteur à la suite d'inhalation d'un aérosol de carbamylcholine.

Il faudra donc tenir compte en thérapeutique de l'effet bronchoconstricteur que peuvent occasionner certaines substances susceptibles d'exalter la motricité bronchique. Cet effet constricteur peut d'ailleurs revêtir une grande intensité et déterminer un spasme bronchique qui, dans certains cas, a pu entraîner la mort par asphyxie de l'animal soumis à cette inhalation.

D'autres substances, comme nous l'avons vu, ont par contre des propriétés broncho-dilatatrices. BINET a montré que l'atropine, l'adrénaline, l'éphédrine, la caféine, la vitamine C sont capables de faire régresser une bronchoconstriction. Il a pu obtenir la cessation d'un spasme bronchique provoqué par la carbamylcholine grâce à des inhalations d'atropine, d'adrénaline ou d'éphédrine.

On peut donc envisager l'emploi, comme adjuvant dans les solutions médicamenteuses, de certaines substances bronchodilatatrices telles l'atropine ou l'adrénaline, sinon pour déterminer un relâchement bronchique favorisant la pénétration de l'aérosol jusqu'à l'alvéole pulmonaire, du moins pour inhiber les phénomènes bronchoconstricteurs inopportuns que certains microbrouillards médicamenteux seraient susceptibles de déterminer.

2. — *Les réactions alvéolaires.*

BIANCANI et DELAVILLE (7) ont signalé les remarquables propriétés réactionnelles du tissu pulmonaire et en particulier l'extrême plasticité de la cellule alvéolaire à l'égard des aérosols inhalés. Après avoir fait inhaler des dispersats de fer colloïdal et d'émulsions huileuses il ont constaté à l'autopsie des animaux, un état œdémateux avec gonflement et tuméfaction des cellules alvéolaires. Avec le sérum hyper et isotonique ils constatent en outre une congestion des vaisseaux capillaires. R. TIFFENEAU en collaboration avec Feyel a étudié les modifications de l'épithélium alvéolaire de la souris sous l'influence d'aérosols de carmin. Il effectue une solution ammoniacale de carmin à froid et évapore l'ammoniaque à chaud au moment de l'emploi.

Les animaux sont sacrifiés après 1/4 à 1/2 h. d'inhalation. On constate alors une infiltration en plaques intéressant soit les alvéoles, soit les petites bronches avec parfois de véritables obstructions bron-

chiques. L'examen histologique montre les cellules alvéolaires gonflées et tuméfiées en certains points.

Ces modifications alvéolaires ne sont pas dues au colorant mais simplement à l'imbibition des cellules imprégnées d'eau. En effet l'inhalation d'un aérosol de sérum physiologique entraîne les mêmes modifications cellulaires.

L'auteur a en outre constaté qu'avec un sérum physiologique de pH acide il ne trouvait aucune modification alvéolaire. Des recherches sont en cours pour savoir si ce fait n'est pas dû à la non pénétration alvéolaire des aérosols acides par suite d'une bronchoconstriction de défense.

De toute façon ces réactions de gonflement et d'œdème cellulaire sont réversibles et on ne les retrouve pas si l'animal est sacrifié 24 h. après l'inhalation.

On doit pourtant prendre ces réactions alvéolaires en considération car elle peuvent modifier la pénétration transalvéolaire de la solution médicamenteuse inhalée.

On devra donc avant d'employer un aérosol médicamenteux s'assurer expérimentalement de l'absence de réaction alvéolaire à son égard. On utilisera autant que possible des solutions isotoniques.

3. — *Les réactions respiratoires et tensionnelles réflexes.*

Des modifications de la fréquence et de l'amplitude respiratoires sont observées avec certaines solutions médicamenteuses. R. TIFFENEAU a constaté dans

ses expériences sur le chien que l'inhalation de solutions d'un pH trop abaissé détermine de l'inhibition respiratoire avec diminution de la fréquence et de l'amplitude de la respiration. A ces réactions pulmonaires s'associent souvent des modifications cardiovasculaires et en particulier une baisse, généralement peu durable, de la pression artérielle.

Ces perturbations sont d'ordre réflexe et on peut les éviter en employant des solutions d'un pH adéquat.

On devra donc veiller à l'isotonie des solutions et s'il persiste des perturbations respiratoires, introduire dans l'air inhalé une certaine quantité de gaz carbonique et d'oxygène.

CHAPITRE VII

APPLICATIONS THERAPEUTIQUES DES AEROSOLS MEDICAMENTEUX

Les aérosols médicamenteux n'ont donné lieu jusqu'à présent qu'à des applications thérapeutiques relativement restreintes. Ces applications sont de deux ordres, d'une part elles visent le traitement des affections pulmonaires et d'autre part elles ont trait à l'introduction d'un médicament dans la circulation générale ; le passage transalvéolaire ne constituant qu'une voie d'administration sans qu'un effet thérapeutique local soit recherché.

Dans le premier cas le traitement s'adresse aux pneumopathies infectieuses subaiguës ou chroniques (tuberculose pulmonaire) ainsi qu'aux états asthmatiques et emphysémateux (sclérose pulmonaire). Une indication plus spéciale a été préconisée récemment ; c'est celle du traitement de la silicose pulmonaire par des aérosols d'aluminium métallique.

Dans le second cas, la méthode ne semble avoir donné lieu jusqu'ici qu'à une seule application pratique ; c'est celle de l'introduction d'insuline par la voie respiratoire pour le traitement du diabète.

Nous envisagerons successivement ces différentes applications thérapeutiques.

A. — TRAITEMENT DES AFFECTIONS RESPIRATOIRES

1. — *Le traitement des pneumopathies aiguës ou subaiguës par les antiseptiques pulmonaires.*

C'est pour le traitement des pneumopathies infectieuses que l'administration des aérosols fut tout d'abord envisagée en s'adressant à divers agents médicamenteux antiseptiques.

Bien qu'il n'utilisât qu'une technique de pulvérisation assez grossière, MUSKAT (54) dans un mémoire déjà ancien, conseille pour la désinfection des voies respiratoires, l'inhalation de solutions pulvérisées de divers antiseptiques : sels d'argent, essences naturelles (terpinol, gaïacol, eucalyptol, menthol, thymol). Cet auteur signale en outre le soulagement qu'apportent aux malades les brouillards médicamenteux de cocaïne, de morphine et d'atropine, dans le traitement des laryngotrachéites.

L'inhalation de ces solutions médicamenteuses antiseptiques finement divisées est également préconisée par LEURET (50) dans le traitement des infections et des suppurations bronchiques. Cet auteur

utilise pour disperser les solutions antiseptiques un jet de vapeur d'eau chaude. Celui-ci entraîne la solution médicamenteuse et la pulvérise. La vapeur d'eau constitue donc le vecteur des solutions antiseptiques réduites à l'état de fines particules. Cette méthode de traitement permettrait un véritable nettoyage bronchique favorisant l'élimination des sécrétions dans les bronchites à poussées récidivantes, voire même dans les poussées bronchitiques des tuberculeux.

Il convient en effet de remarquer qu'outre l'action antiseptique propre du médicament, cette méthode de traitement permet une humidification de l'arbre bronchorespiratoire qui dans certains cas semble favoriser par une action mécanique de lavage, le « nettoyage » bronchique.

2. — *Le traitement de l'asthme par les aérosols d'adrénaline ou d'éphédrine.*

STAUBLI, KRAUSE, SEGEL ainsi que ZUELZER (80) semblent avoir signalé les premiers les effets favorables de l'inhalation des solutions pulvérisées d'adrénaline dans certains états asthmatiques.

STAUBLI estime que les résultats de ce traitement sont satisfaisants sauf toutefois dans les cas graves. Il attribue ce fait à la non pénétration des aérosols d'adrénaline en raison d'une sténose bronchique fonctionnelle.

La technique de STAUBLI a été améliorée par GRUN-

WALD (41), SACHSE (63), WEISS et MAGASSY (79), CAMPS (15), puis par KNIPPING, LEWIS, MOCRIEFF, PORAS (60), LAGEDER (48), soit en utilisant une pulvérisation plus fine grâce à l'emploi d'appareils plus perfectionnés, soit en recherchant des solutions médicamenteuses les plus actives.

LAGEDER préconise l'emploi d'une solution d'adrénaline à 1/1000 (épinéphrine). Il l'administre pendant des périodes de 20 minutes à plusieurs reprises dans la journée. On observe alors pendant l'inhalation une accélération du rythme respiratoire. GRAESER et ROW (39) obtiennent des résultats plus appréciables en utilisant une solution d'adrénaline plus concentrée (1 %). GRAESER a ensuite employé une solution de sulfate d'éphédrine à une très forte concentration (10 %) ainsi qu'une solution de néosynéphrine à 5 %, mais il considère comme plus efficace la solution d'adrénaline à 1 % et même dans certains cas il conseille de porter la concentration jusqu'à 2 % ou de la diminuer jusqu'à 1/200, GALGANI, PROESCHER, DOCK (35) ont obtenu de nombreux résultats satisfaisants avec la solution d'adrénaline à 1 %. Ils font remarquer que la quantité d'adrénaline à utiliser est plus faible que celle qu'il est nécessaire d'utiliser par voie sous-cutanée pour obtenir les mêmes effets. Plus récemment RICHARDS, BARACH, CROMWELL (62) ont préconisé également l'emploi de l'adrénaline à 1 % et de la néosynéphrine à 1 %.

La néosynéphrine serait recommandable chez les sujets peu sensibles à l'adrénaline, elle aurait des

effets plus faibles mais ne détermine pas de réaction secondaire indésirable. Pourtant elle n'est efficace qu'utilisée avec un appareil à air comprimé à grand débit. Ces auteurs ont conseillé également l'emploi de vaponéphrine qui est une solution d'adrénaline à 1 % et de chlorbutanol à 0,5 %.

Les résultats sont excellents même dans les crises d'asthme graves. Malheureusement ils sont de courte durée, aussi RICHARD associe-t-il aux inhalations l'absorption d'éphédrine per os. Quand l'éphédrine per os perd son activité l'inhalation d'un brouillard d'adrénaline conserve la sienne. NIELSEN (56) et LARSEN (49) ont publié des statistiques qui portent sur 400 cas d'asthme avec des résultats toujours favorables. Ils utilisent la solution suivante : adrénaline 1 g, chlorbutanol 0,09, HCl (2 V) 2 cc, 8, bisulfite de Na 0,01, eau distillée q. s. p. 10 cc. Malgré la forte concentration (10 %) de l'adrénaline ils n'ont enregistré aucun accident fâcheux.

SACHSE et LAGEDER (63) utilisent le « glycérian » qui est un mélange de glycérine et d'adrénaline à 1 %.

PORAS (60) emploie le « bronchovydrin » qui contient de l'adrénaline, de l'extrait pituitaire et de la papavérine.

GRAESER (38) conseille d'associer de la cocaïne à 1 % à la solution d'adrénaline. MUSKAT (54) utilise l'atropine, la cocaïne, les extraits surrénaux. Sous le nom de Nebadrène les praticiens Anglo-Saxons utilisent en pulvérisation une solution ainsi établie :

0,125 d'atropine, 0,1 de nitrate de pilicarpine, 1 de sulfate de papavérine, 0,25 d'adrénaline, 0,5 d'extrait post hypophysaire, 1,5 de chlorbutanol pour 100 g.

3. — *Traitement de l'emphysème et des scléroses bronchopulmonaires.*

RICHARD, BARACH, CROMWELL (62) s'adressent aux emphyémateux et fibreux pulmonaires confinés au lit et soumis à un régime ambulatoire restreint.

Le traitement doit être suivi de la façon suivante : le malade subit trois inhalations dans la journée : au réveil, après le déjeuner et dans la soirée. L'inhalation dure 5 à 10 minutes et l'aérosol est produit par un appareil mécanique à air comprimé. La solution d'adrénaline est à 1 %. La quantité d'adrénaline inhalée dans la journée est donc de 5 à 15 mg. Dans l'intervalle de ces inhalations principales le malade peut utiliser un appareil manuel et inhaler de faibles quantités supplémentaires d'adrénaline.

4. — *Le traitement de la tuberculose pulmonaire par des aérosols de sels d'or et de calcium.*

Il a été proposé par TCHEJEWSKI. Nous ne ferons que le signaler car les sels d'or et de calcium n'ont pas une action réellement efficace sur cette maladie et nous ne croyons pas qu'on puisse espérer grand chose de la méthode.

5. — *Le traitement de la silicose pulmonaire par des aérosols d'aluminium métallique.*

Des expériences faites par DENNY, ROBSON et IRVIN ont montré que l'aluminium se comportait comme un véritable antidote vis à vis des poussières de silice. Un lapin ayant subi des inhalations de particules de silice soumis de nouveau à l'inhalation d'un aérosol de particules d'aluminium métallique étant sacrifié, on découvre à l'autopsie que les particules de silice déposées sur les alvéoles pulmonaires sont recouvertes d'un film d'alumine qui a inhibé la dissolution de la silice et en a empêché les effets nocifs.

POLICARD (59) de son côté a fait respirer à des rats des aérosols contenant plus de 20.000 particules d'aluminium métallique par cc et a ainsi remarqué que ces inhalations étaient tout à fait inoffensives pour le rat. Les aérosols d'aluminium auraient en plus de leur action préventive une action curative chez les sujets atteints de silicose pulmonaire. Ils arrêteraient l'évolution des lésions et permettraient l'élimination de la silice. Des essais sont en cours dans une industrie du Canada où des ouvriers atteints de silicose pulmonaire et continuant à travailler dans les mêmes conditions sont soumis à des inhalations quotidiennes d'aérosols d'aluminium à l'aide d'un tube tenu dans la bouche, la poussière d'aluminium étant exhalée par le nez.

Il paraît donc souhaitable que les aérosols d'aluminium soient utilisés d'abord dans un but préventif

en pulvérisant de l'aluminium dans l'atmosphère siliceuse des galeries de mines afin de neutraliser l'effet nocif des particules siliceuses. Enfin il semble bien que l'expérimentation en cours donnera des résultats favorables et on pourra dès lors envisager l'emploi thérapeutique des aérosols d'aluminium dans le traitement de la sificose pulmonaire.

B. — INTRODUCTION DES MÉDICAMENTS
DANS LA CIRCULATION GÉNÉRALE
PAR LA VOIE PULMONAIRE

*Application au traitement du diabète par l'inhalation
d'aérosols d'insuline.*

GANSSLEN (36) avait déjà, il y a une vingtaine d'années administré à des diabétiques de l'insuline sous forme d'aérosols par la voie pulmonaire à l'aide de petits appareils à poire. KOURILSKY, BIANCANI, DELAVILLE (47) ont repris récemment cette méthode et l'ont utilisée chez leurs malades en se servant de leur appareil générateur d'aérosols.

Des tirages comparatifs de la glycémie ont été effectués chez les mêmes sujets dans les mêmes délais avant et après injection sous-cutanée d'une même quantité d'insuline.

Les auteurs ont tiré de ces essais les conclusions suivantes :

— la pénétration dans le sang de l'insuline administrée par voie pulmonaire est certaine, l'hypoglycémie insulinique ayant été mise en évidence,

— l'abaissement du taux du glucose sanguin n'est pas d'un ordre très différent de celui que l'on obtient lorsque l'insuline est administrée par voie sous-cutanée.

CONCLUSIONS.

Les aérosols sont constitués par de très fines particules solides ou liquides tenues en suspension dans l'air ou dans un gaz quelconque. La grande finesse de ces particules est telle que l'on a pu comparer ces suspensions gazeuses aux solutions colloïdales de substances solides en suspension dans un liquide. Les aérosols partagent en effet certaines propriétés physiques des solutions colloïdales : forte stabilité, faible dimension des particules, charge électrique des particules ionisées.

Les progrès accomplis au cours de ces dernières années dans l'étude des aérosols a conduit à envisager les applications pratiques que peuvent recevoir les inhalations d'aérosols médicamenteux en thérapeutique.

Il est aujourd'hui nettement établi qu'en raison de la faible dimension des particules constitutives, les aérosols sont susceptibles d'atteindre les ultimes divisions bronchiques et de parvenir aux alvéoles; les substances médicamenteuses contenues dans ces aérosols peuvent alors jouer un double rôle soit par

leur action locale au niveau des alvéoles (antiinflammatoire, antiseptique, etc.), soit par leurs effets généraux après résorption dans les capillaires alvéolaires et pénétration dans la circulation sanguine. En conséquence, on peut logiquement prévoir pour les aérosols médicamenteux deux ordres d'applications d'une part pour le traitement des affections pulmonaires par imprégnation directe et diffuse du parenchyme pulmonaire par les substances médicamenteuses et d'autre part, pour l'introduction de ces substances dans la circulation générale par une voie rapide et continue.

Au point de vue expérimental c'est surtout les effets généraux des substances ainsi introduites dans la circulation sanguine qu'on s'est efforcé d'étudier en les comparant aux effets des mêmes substances lorsqu'elles sont introduites par les autres voies, (intraveineuse, sous-cutanée, digestive). En ce qui concerne l'adrénaline, qui a été la substance la plus étudiée par les pharmacologues, on peut conclure que les effets produits par l'administration respiratoire sont intermédiaires entre ceux obtenus par l'administration intraveineuse et sous cutanée.

Au point de vue thérapeutique, on s'est surtout attaché à étudier les effets directs qu'exercent les aérosols médicamenteux sur le parenchyme respiratoire. C'est avant tout dans le traitement de l'asthme que les thérapeutes ont utilisé, avec succès semble-t-il, les inhalations d'aérosols renfermant divers agents sympathicomimétiques. Cette méthode de trai-

tement appliquée avec des agents très variés a été également employée dans les affections suivantes : emphysème et sclérose pulmonaire, bronchites, tuberculose pulmonaire, silicose pulmonaire.

En ce qui concerne les effets généraux consécutifs à la résorption sanguine alvéolaire des aérosols, leur principale application pratique a été envisagée en endocrinologie dans le traitement insulinién du diabète.

En définitive l'étude des aérosols médicamenteux montre que ceux-ci sont susceptibles de diverses applications thérapeutiques soit pour introduire dans l'organisme les agents médicamenteux les plus divers, soit surtout pour apporter au sein même du parenchyme pulmonaire les substances à action curative locale.

Vu : le Doyen de la Faculté,
BAUDOUIN.

Vu : le Président de thèse,
Marc TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
Gilbert GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) ALPERT. — Expériences d'inhalation sur le lapin, 1939. *Hamburg Diss.* 6 s. *Ber. ges. Phys.*, 1941, 123, 206.
- 2) ANTHONY. — L'adrénalinothérapie. 1930, *A. exp. Path. und Pharmak.*, T. 148, p. 93.
- 3) BATTAG. — Journées pharmaceutiques de défense passive : les aérosols. 15.10.1939. *Journ. de Pharm. de Belgique*, n° 42, p. 833.
- 4) BÉCART. — Nouvel appareillage pour la dispersion des liquides antiseptiques sous forme d'aérosols. 26.10.1940. *Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. de Paris*, n° 5, p. 159.
- 5) BIANCANI (E. et H.). — Médications gazeuses et brouillards médicamenteux, 1937, *Bull. Acad. Méd.*, t. 117, p. 130.
- 6) BIANCANI (E. et H.) et DELAVILLE (M. et G.). — Introduction de substances médicamenteuses dans l'organisme par la voie pulmonaire, 1937. *Bull. Acad. Méd.*, t. 117, p. 131.
- 7) BIANCANI (E. et H.) et DELAVILLE (M. et G.). — Brouillards inhalés et réaction pulmonaire, 1937, *Bull. Acad. Méd.*, t. 118, p. 192.

- 8) BIANCANI (E. et H.) et DELAVILLE (M. et G.). — Essais de thérapeutique transpulmonaire, 1939, *Bull. Acad. Méd.*, t. 121, p. 663-664.
- 9) BIANCANI (E. et H.) et DELAVILLE (M. et G.). — Les microbrouillards artificiels et la thérapeutique transpulmonaire. 1-4 janvier 1941. *Presse Médicale*, p. 6-9.
- 10) BIANCANI (E. et H.) et DELAVILLE (M. et G.). — Présentation d'un appareil générateur de microbrouillards. 21 février 1941. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. Paris*, p. 203-204.
- 11) BIANCANI, DELAVILLE et ROUSSEL. — Les microbrouillards et le poumon. 30 mai 1941, *Paris Médical*, p. 323-328.
- 12) BIANCANI (E. H.) et ROUSSEL (P.). — Les microbrouillards dans le traitement des affections bronchopulmonaires. 4 juin 1940. *Académie de Médecine*.
- 13) BINET et BRUSTEIN (M.). — Bronchospasme et broncho-relâchement obtenus en partant de la voie aérienne. 3-6 avril 1940. *Presse médicale*, p. 348.
- 14) BINET et BOCHET. — Etude sur l'absorption par les voies respiratoires de solutions médicamenteuses administrées en fines pulvérisations. 1941. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 57, 281.
- 15) CAMPS (PWL.) — Inhalation treatment of asthma. 1929. *Guy's Hosp. Rep.*, t. 79, p. 496.
- 16) CATTIER. — Les aérosols de la nature et les aérosols de laboratoire. avril 1941. *Presse thermique et climatique*, n° 3417.

- 17) CLAUDE (M. F.). — Danger des pulvérisations d'adrénaline chez certains asthmatiques. *Presse Méd.*, 12-15 mars 1941.
- 18) DAUTREBANDE (L.). — Aérosols médicamenteux. Pénétration par voie intra-artérielle transpulmonaire d'agents pharmacodynamiques. 1941. *Schweiz. Méd. Wch.* I., p. 445-446.
- 19) DAUTREBANDE, PHILIPPOT (E.). — Crise d'asthme expérimental par aérosol de carbaminoylcholine chez l'homme traité par dispersat de phénylaminopropane. Etude de l'action sur la respiration de ces substances par la détermination du volume respiratoire utile. 1942. *Presse Méd.* t. 49, p. 942-946.
- 20) DAUTREBANDE (L.), PHILIPPOT (E.), CHARLIER (R.), DUMOULINS (E.) et NOGARÈDE (F.). — Aérosols médicamenteux. Espace nuisible et espace utile de la respiration. Influence des médicaments sympathicotoniques des bronchodilatateurs sur le degré d'efficacité de la respiration pulmonaire chez l'homme. 30 sept. 1941. *Archiv. internat. de Pharmacodyn. et thé.*, vol. 66, n° 3, p. 337-377.
- 21) DAUTREBANDE (L.), PHILIPPOT (E.), NOGARÈDE (F.) et CHARLIER (R.). — Production d'aérosols médicamenteux. Possibilité d'applications thérapeutiques. 1940. *Bull. Acad. Méd.*, t. 123, p. 379.
- 22) DAUTREBANDE (L.), PHILIPPOT (E.), NOGARÈDE (F.), CHARLIER (R.). — Action générale d'agents thérapeutiques introduits par voie transpulmonaire. 27 avril 1940. *C. R. Soc. Biol. Belge.*
- 23) DAUTREBANDE (L.), PHILIPPOT (E.), NOGARÈDE (F.) et CHARLIER (R.). — Nouvelle démonstration de la

pénétration rapide dans l'économie générale d'agents pharmacodynamiques par la voie transpulmonaire. 1940. *Bull. Acad. Méd.*, t. 123, p. 475.

- 24) DAUTREBANDE (L.), PHILIPPOT (E.), CHARLIER (R.), NOGARÈDE (F.), DUMOULIN (E.). — Etude expérimentale chez l'homme et chez le chien des aérosols médicamenteux, pénétration dans l'économie et action générale des substances pharmacodynamiques introduites par voie intra-artérielle transpulmonaire. 1-3, 1941. *Presse Méd.*, n° 19-20, p. 234-239.
- 25) DAUTREBANDE, PHILIPPOT, NOGARÈDE, CHARLIER. — Aérosols médicamenteux. Pénétration dans l'organisme et action à distance de substances médicamenteuses introduites par voie transpulmonaire. 1941. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 66, 138.
- 26) DAUTREBANDE, PHILIPPOT, NOGARÈDE, CHARLIER. — Action générale d'agents médicamenteux introduits par voie transpulmonaire. 1941. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 135, 393.
- 27) EMMERICH (R.). — Vergleichende Untersuchungen über die Leistung verschiedener Inhalationssysteme. 1901 *Munch. Med. Woch.*, t. 40, n° 26.
- 28) EMMERICH (R.). — Experimentelle Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit des Wassmuth'schen Inhalationsapparates. 1902. *Deut. Med. Woch.*, n° 12.
- 29) EMMERICH (R.). — Kann in Inhalationen bei richtigen Betrich ein grossere Menge zerstaubler

Flüssigkeit in die Lungen gelangen? 1902. *Munch. Med. Woch.*, p. 1610.

- 30) EMMERICH (R.) et GERLACH (V.). — Die Leistung des Wassmuth'schen Inhalation apparatus. 1901. *Munch. Méd. Woch.*, n° 52.
- 31) EPHRAIM (A.). — Über endobronchiale Therapie, besonders bei der chronischen Bronchitis und beim Bronchialen Asthma, 1910 ; *Verhandl. d. deutsch. Kong. f. inn. Méd.*, t. 27, 786.
- 32) EPHRAIM (A.). — Über endobronchiale Therapie. 1910. *Ber. Klin. Wschr.* t. 47, p. 1317.
- 33) EPHRAIM (A.). — Über die Wirkung des Adrenalin beim Asthma und bei der chronische Bronchitis. 1912 ; *Deut. Méd. Woch.*, t. 38, p. 1453.
- 34) FOX (N.). — Chronic effect of Ephinephrine and Ephedrine on nasal Mucosa 1931, *Arch. otolaryng.*, t. 13, 73.
- 35) GALGIANI J. V. PROESCHER, DOCK, TAINTER. — Local and Systematic effects from inhalation of strong solution of epinephrine. 1939. *Am. J. Med. Ass.*, t. 112, p. 1929-1933.
- 36) GANSSLEN. — L'Inhalation d'insuline, 1925, *Klin. Woch.*, t. 1, p. 71.
- 37) GRAESER (J. B.). — Inhalation therapy of bronchial asthma, 1939, *The Journ. of Amer. Med. Assoc.*, t. 112, p. 1223-1226.
- 38) GRAESER (J. B.) et ROWE (A. H.). — Inhalation of Epinephrine for the relief of asthmatic symptoms. 1935, *J. Allergy*, t. 6, 415.

- 39) GRAESER (J. B.) et ROWE (A. H.). — Inhalation of Epinephrine hydrochloride for relief of asthma in children. 1936, *Am. J. Dis. Child.*, t. 52, p. 92.
- 40) GRAESER (J. B.) et ROWE (A. H.). — *Journ. Lab. and Clin. Med.*, t. 21, p. 1134, 1936.
- 41) GRUNWALD (L.). — Ein einfaches Verfahren der tracheobronchialen Injektion zur Asthmabehandlung. 1913. *Münch. Med. Woch.*, t. 60, p. 1377.
- 42) HEUBNER. — Über inhalations apparate. 1925. *Klin. Woch.*, t. II, p. 2099-2102.
- 43) HEUBNER, de JONCH et LAQUEUR. — *Klin. Woch.*, 1924, p. 2342.
- 44) KNIPPING (H. W.), LEWIS (W.) et MONCRIEFF (A.). — Über die dyspnœ, 1931. *Beit. z. Klin. d. Tuberk.*, t. 79, p. 1.
- 45) KONZETT HERIBERT. — Neues zur asthmatherapie. 21 déc. 1940. *Klin. Woch.*, p. 1303-1306.
- 46) KONZETT HERIBERT. — Neues broncholytisk hochwirksame Körper der Adrenalinreihe. 1940, *Arch. fu. exp. Path. und Pharmak.*, t. 197, p. 27-40.
- 47) KOURILSKY, BIANCANI, DELAVILLE. — L'action thérapeutique des microbrouillards. Effets de l'insuline introduite par cette voie chez le diabétique. 21 fév. 1941. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, p. 200-202.
- 48) LAGEDER (K.). — Untersuchungen über den Einfluss inhalierte Adrenaline auf die Lungen ventilation beim asthma bronchiale und über diesen allgemein Einwirkung, 1933, *Beitz z. Klin. d. Tuberk.*, t. 83, p. 605.

- 49) LARSEN (K. H.) et NIELSEN (N. A.). — *Acta Med. Scand.*, t. 91, p. 197. 1933.
- 50) LELIÈVRE (J.). — De l'utilisation des aérosols en hygiène et en thérapeutique. *Thèse de Paris*, 1939.
- 51) LEVENT (R.). — Pollution atmosphérique aérosols microbiens, *Gaz. Hôp.* III : 213-214, poly. 13, 1938.
- 52) LEMAIRE, NITTI (A.) et COTTET (J.). — Le traitement de la pneumonie expérimentale de la souris par les aérosols sulfamidés. 14 juin 1941. *C. R. Soc. Biologie*.
- 53) MATZGER (E.). — Epinephrine by inhalation for relief of attacks of bronchial asthma. 1935. *California et West Med.*, 43, p. 226.
- 54) MUSZKAT. — Praxis der Inhalationtherapie. 1925. *Klin. Woch.*, t. 1, p. 1072-1075.
- 55) MULLER. — La signification scientifique et technique des aérosols 1940. *Chem. Zentr.*, p. 1958.
- 56) NIELSEN (N. A.). — Treatment of asthmatic attacks by inhalation of adrenaline 1936. *The Lancet*, t. 2, p. 848-849.
- 57) Nouveau dictionnaire de Médecine et de Chirurgie, 1881. Pulvérisation, t. 30.
- 58) PÉCHER (Y.). — Quelques problèmes d'actualité posés par la silicose pulmonaire. *Presse Médicale*, 4-7 mars 1942, p. 246.
- 59) POLICARD (A.). — L'aluminium métallique comme antidote de la silice dans les cellules et les tissus. *Presse Médicale*, 24-27 sept. 1941, p. 1033-1034.

- 60) PORAS. — Asthma bronchialis Behandlung. *Schweiz. Med. Woch.*, t. 26, p. 283. 1932.
- 61) PULVERSTAFF (R. J.) v. SEMON (G. C.), WALKER (Y. W.). — Atmosphere and surface sterilisation by aerosols. 1939, *The Lancet*, I : 443-6 fév. 25.
- 62) RICHARDS (D. W.), BARACH (A.), CROMWELL (H. S.). — Use of vaporised bronchodilator solutions in asthma and emphysema. Continuous inhalation methods for severe asthmatic states. 1940. *Amer. Journ. of Med. Sci.*, t. 199, p. 225-232.
- 63) SACHSE. — Locale Behandlung und parenterale Medikamentenzufuhr durch Inhalation von glycerinan mit dem Electra-Atmos. 1926. *Med. Klin.*, t. 22, p. 777.
- 64) SÉGEL (J.). — Ein Beitrag zur therapie des Asthma bronchiale. 1910. *Zentr. f. min. Med.*, t. 31, p. 569.
- 65) SETO. — *Folia pharmacol. japon*, 1928, t. 7, 309.
- 66) SPOTO. — Ripartizione nei lobi pulmonari dei liquidi nebulizzati, 1932. *Archiv. Int. Pharmacodyn. et ther.*, t. 42, p. 87-102.
- 67) SPOTO (P.). — Nuovo ricerche quantitative sulla penetrazione e distribuzion nei pulmonari dei farmaci nebulizzati. 1937, *Boll soc. ital, di Biol. sper.*, t. 81, p. 287.
- 68) TCHIJEWSKY (A. L.). — (Moscou) On the production of highly active medicinal electrical substances for purposes of inhalation. 1937, *Act. Medic. Scand.*, t. 91, 357-369.

- 69) TCHIJEWKY (A. L.). — (Moscou) 1935, *Ann. med. Phys.* (Anvers) t. 28, p. 49.
- 70) TCHIJEWKY (A. L.). — Traitement de l'asthme bronchique aux aérosions artificiels 4-11-1939. *Act. Med. Scandin.*, t. CII, n° 4-5 p. 396-418. 1939-40-41. *Arch. Med. chirurg. de l'app. resp.*, t. XIV, n° 4, p. 302-303.
- 71) TCHIJEWKY (A. L.). — Microbrouillards, 1-5 1941. *Siècle médical*, n° 321.
- 72) TIFFENEAU (R.). — L'administration des médicaments par voie pulmonaire 1941. *Paris Médical*, p. 367.
- 73) TIFFENEAU (R.). — Action des aérosols d'adrénaline sur la pression artérielle du chien. Evaluation du taux de pénétration transpulmonaire de l'adrénaline. 1941, *Bull. Acad. Med.*, séance du 23 déc. 1941.
- 74) TAINTER (M. L.) THRONDSSEN (A. H.) and LEHMAN (A. J.). — 1937, *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, t. 36, 584.
- 75) TRILLAT. — *C. R. Ac. Ss.*, p. 1598, 1931, p. 327, 1932. *Bull. Ac. Méd.*, p. 117, 1937 ; p. 119, 1938 ; p. 121, 1939.
- 76) TRILLAT. — Les aérosols microbiens; application. 1938. *Ann. d'hyg.* 10 : 49-62. fév. 1938.
- 77) TRILLAT. — Aérosols microbiens (historique). Sur leur rôle dans la contagion et sur leur stérilisation. *Soc. de path. comparée*, sce du 15.2.1939 in: : *rev. de path. comp. et d'Hyg. gén.*, mars 1939, n° 510, p. 252.

- 78) WATADA. — The effects of inhalation of nebulized drugs. I. The permeation of the lungs by some metal compounds. II. The effects of solution of various concentrations of atropine, pilocarpine, strychnine. III. The change of blood pressure produced by inhalation of nebulized adrenaline and similar drugs. 1932. *Acta scholae Med.* (kyoto), t. 15, p. 146-170.
- 79) WEISS et von MAGASSY. — Beitrag zur endotrachealen Anwendung und zur Wirkungsweise des adrenaline. 1927. *Ztschr. f. ges. exp. Med.*, t. 58, p. 608.
- 80) ZUELZER. — Die Behandlung akuter Katarrhe der oberen Luftwege durch Inhalation von Uebennierenpreparation. 194. *Berl. Klin. Woch.*, t. 48, 285.
-

TABLE DES MATIERES

<i>Introduction</i>	9
<i>Historique</i>	13
CHAPITRE PREMIER.	
Les appareils générateurs d'aérosols.....	22
CHAPITRE II.	
Caractères physiques des aérosols.....	34
CHAPITRE III	
Réalité de la pénétration des aérosols pulmonaires et du passage de leurs constituants dans la circu- lation	42
CHAPITRE IV.	
Action pharmacodynamique de quelques aérosols médicamenteux	49
CHAPITRE V.	
Evaluation du taux de la pénétration sanguine des aérosols médicamenteux.....	63
CHAPITRE VI.	
Les réactions bronchopulmonaires et générales secondaires à l'inhalation des aérosols médica- menteux	71
CHAPITRE VII.	
Applications thérapeutiques des aérosols médica- menteux	78
<i>Conclusions</i>	87
<i>Bibliographie</i>	90
